



TITLE:

# チオ尿素及び有機ボロン酸を用いた不斉反応の開発と反応機構解析(Digest\_要約)

AUTHOR(S):

東, 巧

---

CITATION:

東, 巧. チオ尿素及び有機ボロン酸を用いた不斉反応の開発と反応機構解析. 京都大学, 2014, 博士(薬学)

ISSUE DATE:

2014-03-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k18205>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により要約は2015-03-01に公開; 許諾条件により本文は2014-07-30に公開

チオ尿素及び有機ボロン酸を用いた  
不斉反応の開発と反応機構解析

2013

東 巧



チオ尿素及び有機ボロン酸を用いた  
不斉反応の開発と反応機構解析

2013

京都大学大学院 薬学研究科 創薬科学専攻  
薬品分子化学分野

東 巧

## 謝辞

本研究を行うにあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました京都大学大学院薬学研究科・竹本佳司教授に心より感謝いたします。

学士、修士課程時の研究において懇切丁寧な御指導を頂くとともに本論文を査読して頂き、多くの御教示を賜りました京都大学大学院薬学研究科・高須清誠教授に心より感謝申し上げます。

本研究の途上有益な御助言、御協力を頂くとともに本論文及び学術雑誌への投稿論文の執筆においても多大な御指導と御協力を賜りました京都大学大学院薬学研究科・小林祐輔特定助教に心より感謝します。

本研究を行う上で有益な御助言、御協力を頂きました京都大学大学院薬学研究科・塚野千尋助教、猪熊翼特定助教（現徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部特任助教）に深く感謝します。またこの研究生活において事務関連でのサポート及び多くの励ましの言葉を頂いた竹本寛子女史、並びに日夜共に研究に励み苦楽を分かち合った京都大学大学院薬学研究科薬品分子化学分野の諸兄に心より御礼申し上げます。

共に研究を行い、日夜討論を交わした Iderbat Enkhtaivan 修士、村田晃洋学士に深く感謝します。

同級生として多くの助けや刺激を頂いた石田貴之博士に心より感謝申し上げます。

京都大学大学院薬学研究科・川端猛夫教授には本論文を査読していただき、多くの御教示を賜りました。深甚なる感謝の意を表します。

本研究における理論計算の実行にあたり、多大なる御指導、御協力を賜りました星薬科大学・坂田健准教授に厚く御礼申し上げます。

本研究に非常に重要な X 線結晶構造解析をして頂きました京都大学化学研究所・時任宣博教授、笹森貴裕准教授に心より御礼申し上げます。

本研究の一部は独立行政法人日本学術振興会の援助により達成されたものであり、ここに感謝いたします。

最後に、長きにわたる学生生活を物心両面で御支援頂きました父、母、兄、および親戚、友人に心より感謝いたします。

2014 年 3 月

東 巧

## 目次

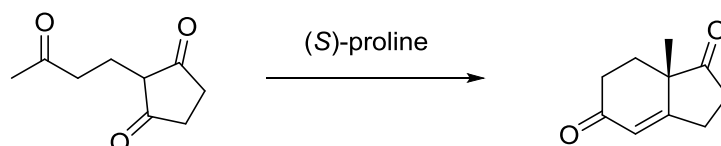
第1章 序論 .....	3
第1節 チオ尿素触媒 .....	3
第2節 有機ボロン酸触媒 .....	8
第3節 本研究の概要と構成 .....	12
第2章 配座固定修飾を指向したチオ尿素触媒の合成とその利用 .....	14
第1節 ピロリジン部位を有するチオ尿素触媒によるシクロヘキサノンのニトロオ レフィンへの不斉マイケル付加反応の開発 .....	14
第1項 背景 .....	14
第2項 チオ尿素触媒の合成 .....	15
第3項 新規触媒の活性評価 .....	18
第4項 結論 .....	19
第2節 ジアリールアルキン構造を有する触媒—求核剤複合体モデルの合成とチオ 尿素触媒反応の機構解析 .....	21
第1項 背景 .....	21
第2項 触媒—基質複合体モデルの合成 .....	22
第3項 触媒—基質複合体モデルの構造解析 .....	24
第4項 触媒—基質複合体モデルと求電子剤との反応 .....	31
第5項 機器データを基にした計算化学による Mannich 反応の機構解析 .....	35
第6項 結論 .....	42

第3章 有機ボロン酸を用いた $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸の分子内マイケル付加反応の開発 (要約).....	43
第1節 アミノボロン酸を用いた分子内マイケル付加反応の開発 .....	43
第2節 有機ボロン酸とキラルアミンを用いた不斉触媒反応への展開 .....	45
第4章 総括 .....	47
実験項 .....	49
参考文献 .....	81
発表論文目録 .....	89

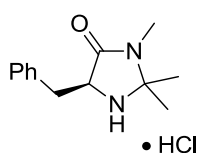
## 第1章 序論

### 第1節 チオ尿素触媒

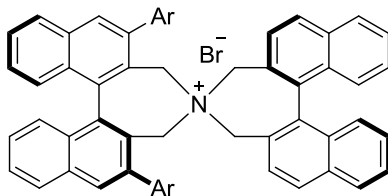
チオ尿素触媒は有機触媒の一種である。有機触媒とは金属元素を含まず、炭素・窒素・酸素・リンなどの元素から構成された触媒作用を持つ低分子有機化合物である。一般的には有機触媒といえば不斉反応を触媒するものを指すことが多い。不斉有機触媒反応の初めての報告は1971年、Parrishら及びWiechertらによるプロリンを用いたトリケトンの不斉アルドール反応である (Scheme 1)<sup>1</sup>。この報告から30年間ほどこのような反応は注目されてこなかったが、MacMillanらのアミン触媒や丸岡らのキラル相関移動触媒などの発表を契機にここ十数年間盛んに有機触媒を用いた不斉反応に関する研究が進んでいる (Figure 1)<sup>2,3</sup>。



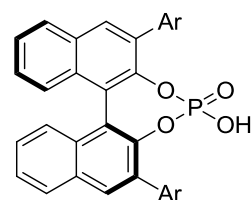
**Scheme 1.** Asymmetric aldol reaction catalyzed by (S)-proline



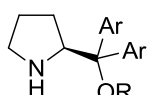
MacMillan *et al.*



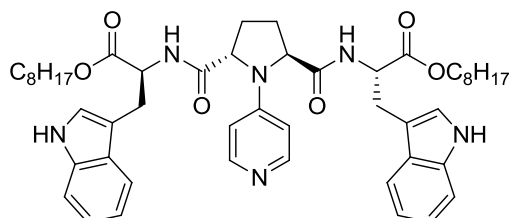
Maruoka *et al.*



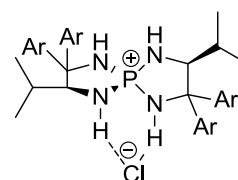
Terada *et al.*  
Akiyama *et al.*



Hayashi *et al.*



Kawabata *et al.*

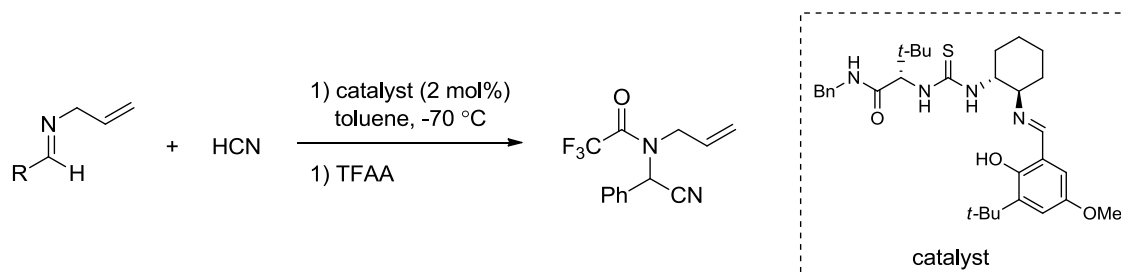


Ooi *et al.*

**Figure 1.** Representative organocatalysts

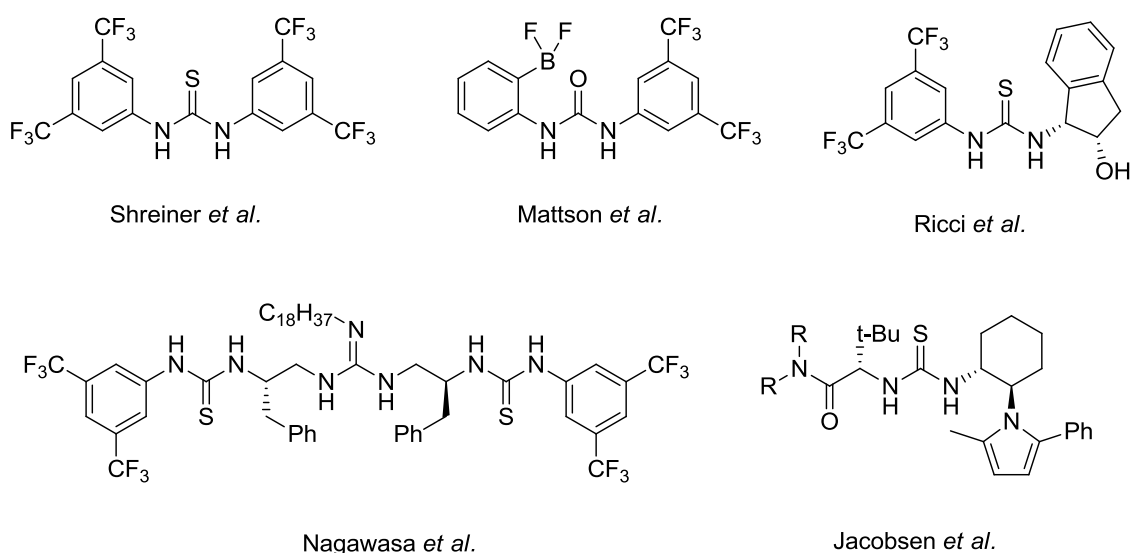


その中で Jacobsen らは 1998 年にチオ尿素触媒による触媒的不斉 Strecker 反応を報告した(Scheme 2)<sup>4</sup>。チオ尿素触媒は自身が有する 2 つの NH プロトンとの水素結合によってイミンを活性化することが実験化学及び計算化学により示唆されている。

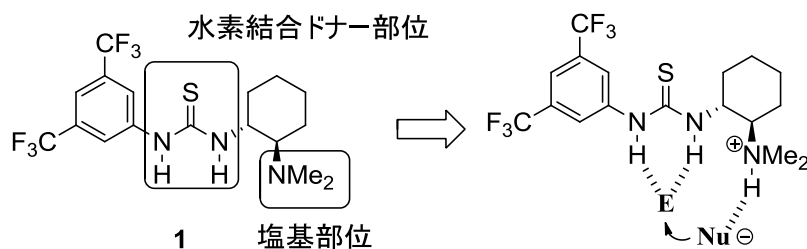


**Scheme 2.** Asymmetric Strecker reaction

このようなチオ尿素触媒をはじめとする有機触媒の特徴は、i) 安価である、ii) 廃棄物の毒性が低い、iii) 化学的に安定であることなどが挙げられる。これらの利点を背景に Jacobsen らの報告の後も多く化学者によって様々なチオ尿素触媒およびその類縁体である尿素触媒が開発された(Figure 2)<sup>5,6</sup>。その中で竹本らも水素結合ドナーとして働くチオ尿素部位と塩基として働くアミン部位を併せ持つチオ尿素触媒 **1** を開発した<sup>7</sup>。本触媒においてはチオ尿素部位が求電子剤を、アミン部位が求核剤をそれぞれ活性化して効率的に不斉反応が進行することを期待していた(Figure 3)。

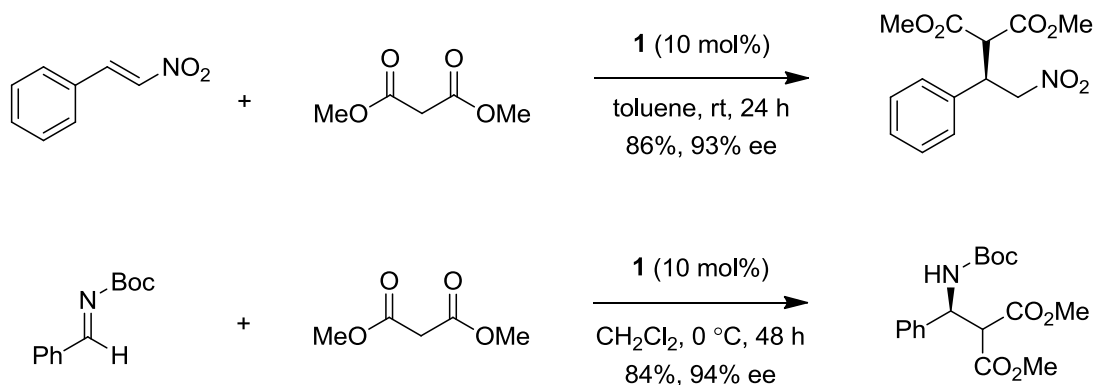


**Figure 2.** Representative (thio)urea catalysts



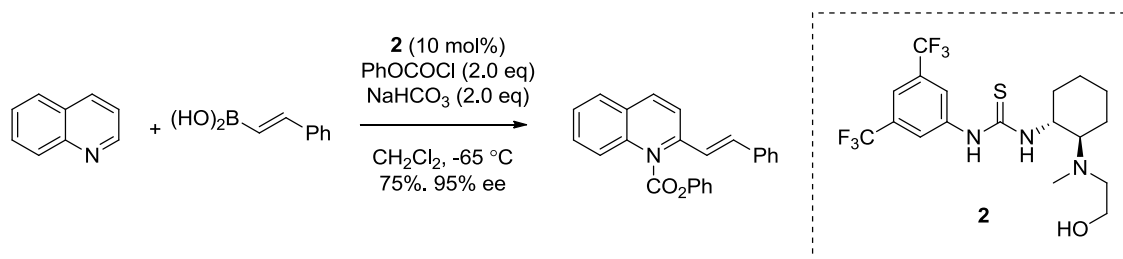
**Figure 3.** Structure of aminothiurea **1**

実際に **1** は様々な反応に対して優秀な不斉触媒として働く。例としてはマロン酸ジメチルのニトロオレフィンへの不斉マイケル付加<sup>7a</sup>や Boc イミンへの不斉 Mannich 反応などが挙げられる<sup>7b</sup>(Scheme 3)。

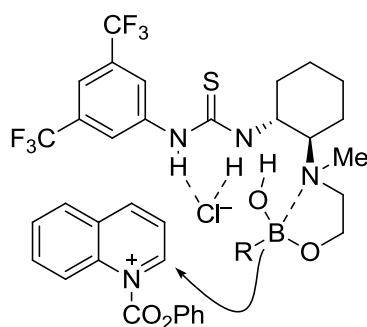


**Scheme 3.** Asymmetric reaction catalyzed by aminothiurea **1**.

さらに竹本らは **1** を足がかりとしてヒドロキシ基を修飾することによって新たな反応性を獲得させたヒドロキシチオ尿素 **2** を開発し、**2** が不斉 Petasis 反応を触媒することを見出した(Scheme 4)<sup>7c</sup>。**2** は新たに修飾されたヒドロキシ基がボロン酸を活性化することで不斉 Petasis 反応を触媒する(Figure 4)。

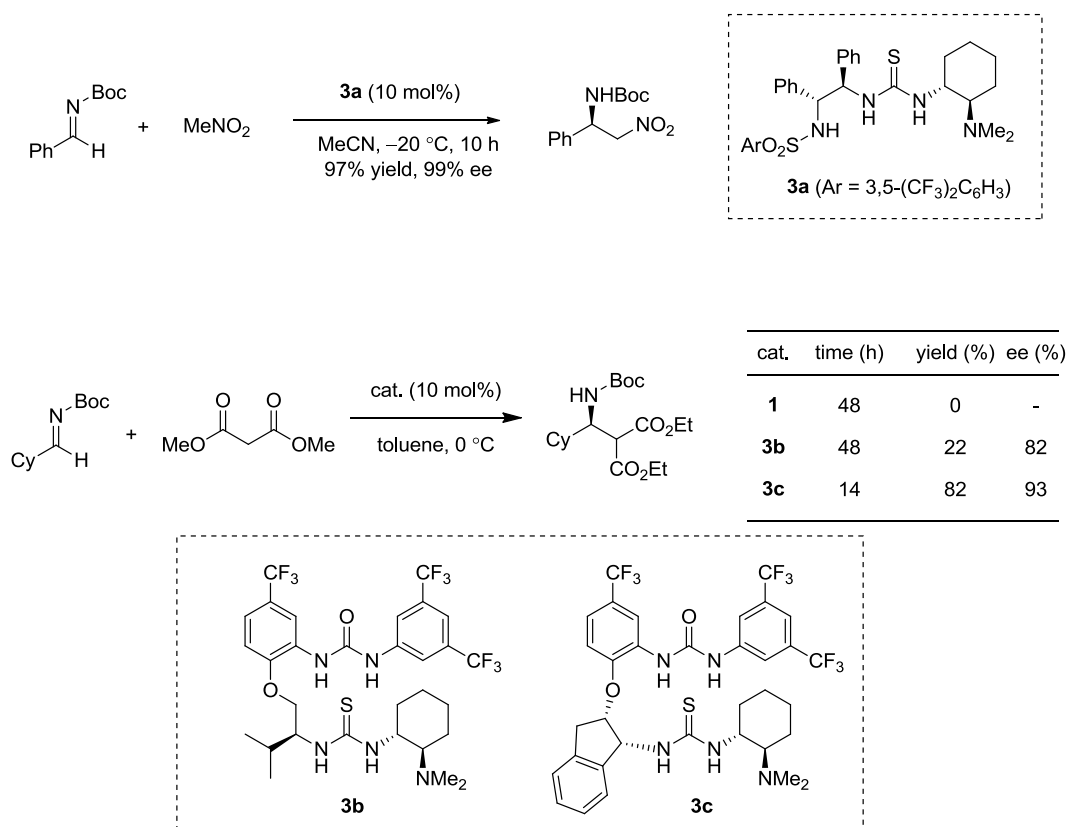


**Scheme 4.** Asymmetric Petasis reaction catalyzed by hydroxythiurea **2**.



**Figure 4.** Proposed mechanism of asymmetric Petasis reaction

このような従来のチオ尿素触媒への官能基化は様々な研究者によって行われており、例えば Wang らは従来のチオ尿素に比べてさらに水素結合ドナー部分を修飾した触媒 **3a** を開発し、ニトロメタンを求核剤とした不斉 Mannich 反応を報告している(Scheme 5、上段)<sup>60</sup>。この際、チオ尿素ともう一つの水素結合ドナーであるスルホンアミドは単純なアルキル鎖よりも配座が固定されると予想できるジフェニルエチレン鎖で結ばれている。



**Scheme 5.** Thioureas having additional functions

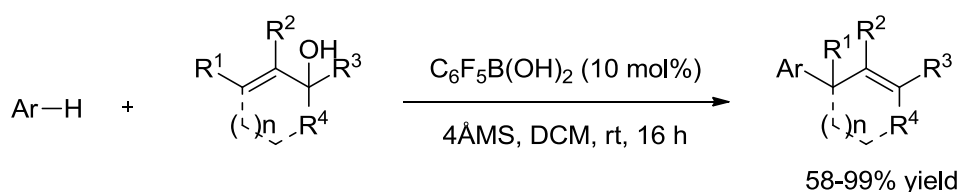
また、Pihko らはチオ尿素部位の水素結合供与性を更に高めるために分子内に尿素部位

を持つアミノチオ尿素触媒を開発した<sup>9b</sup>(Scheme 5、下段)。**3b**においてはかさ高いイソプロピル基によって尿素部位とチオ尿素部位が同じ方向に規定されており **3c** においては環状構造によってさらに強固に規定されている。彼らはこれらの触媒を用いた不斉 Mannich 反応を報告している。芳香族イミンよりも反応性の低い脂肪族イミンを反応基質として用いた場合、従来の **1** を触媒に用いても不斉 Mannich 反応は進行しない。しかし **3b** を触媒として用いると収率に問題はあるものの高エナンチオ選択的に不斉 Mannich 反応が進行する。さらに強固に配座が固定された **3c** では **3b** よりも反応性が向上し、高収率、高エナンチオ選択的に反応が進行している。

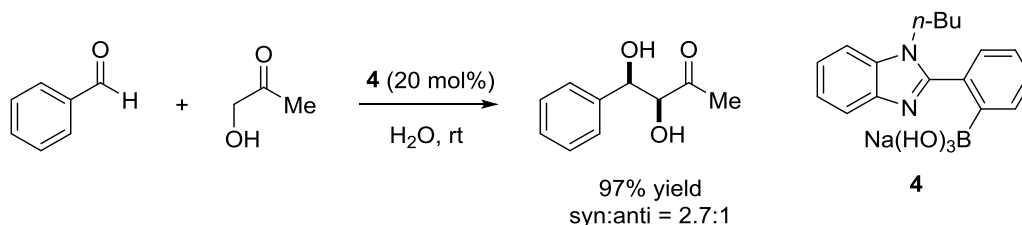
これらの報告から、既存の触媒に新たな官能基を導入することで優れた触媒活性を付与する場合、触媒の配座をいかに固定化するかが触媒設計において重要であることがわかる。このような背景の下、本研究では配座固定修飾を指向したチオ尿素触媒を合成し、それらを利用した新規不斉反応の開発及び反応機構解析を行った。

## 第2節 有機ボロン酸触媒

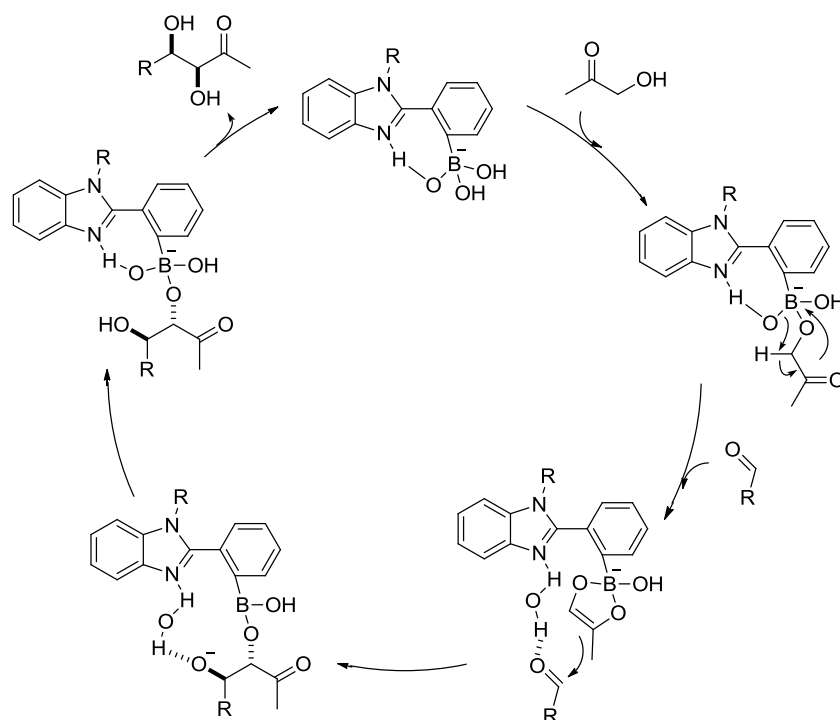
有機ボロン酸は鈴木-宮浦カップリング反応の基質として広く用いられているが、近年ヒドロキシ基やカルボン酸を活性化できるルイス酸触媒としても注目が集まっている<sup>8,9</sup>。有機ボロン酸は半金属のホウ素が活性中心であり、通常の有機触媒に含まれる官能基とは反応性で一線を画すものの、i) 安価である、ii) 廃棄物の毒性が低い、iii) 化学的に安定であるという有機触媒と同様の利点を併せ持っている。このことからボロン酸は非常に有用な触媒としての潜在能力を持っていると考えられる。例えば、2010年 McCubbin らは、電子不足な有機ボロン酸がアリルアルコールの Friedel-Crafts アルキル化を触媒することを見出した(Scheme 6)<sup>9a</sup>。また、Whiting らは2008年、有機ボロン酸ナトリウム塩 **4** が  $\alpha$ -ヒドロキシケトンのアldール反応を触媒することを報告している(Scheme 7)<sup>9k</sup>。



**Scheme 6.** Friedel-Crafts alkylation catalyzed by boronic acid



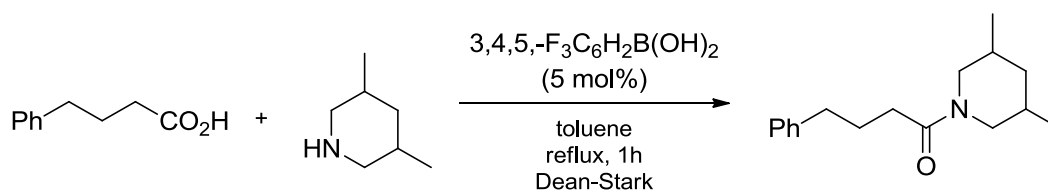
**Scheme 7.** Aldol reaction of  $\alpha$ -hydroxyl ketone catalyzed by boronic acid



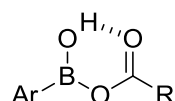
**Figure 5.** Proposed Mechanism for aldol reaction by boronic acids

Whiting らによって提唱されたアルドール反応の反応機構を Figure 5 に示す。本反応では、触媒のホウ素上のヒドロキシ基の交換反応によって基質と共有結合を形成することが反応の出発点となっている。本反応に限らずボロン酸が基質のヒドロキシ基を活性化する場合、ボロン酸のホウ素原子とヒドロキシ基の酸素原子が共有結合を形成する活性化機構が提唱されている。

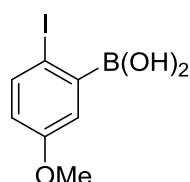
また、山本らは 1996 年、電子不足な有機ボロン酸がカルボン酸を活性化しアミンとの縮合反応を触媒することを報告している(Scheme 7)<sup>9a</sup>。この時、反応中間体として提案されたのがアシロキシボロン酸 (Figure 6)である。彼らは <sup>1</sup>H NMR によりカルボン酸とボロン酸が 1:1 の複合体を形成していることを確認している。この山本らの報告の後、カルボン酸を活性化する有機ボロン酸に関する研究が Hall<sup>9c</sup> らや Whiting<sup>9c</sup> らなどによっても行われた(Figure 7)。



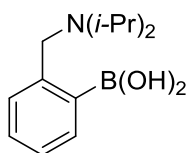
**Scheme 7.** Amidation by boronic acid



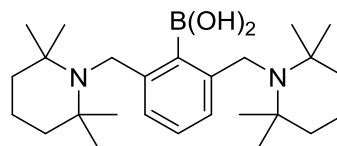
**Figure 6.** Acyloxy boronic acid



Hall *et al.*



Whiting *et al.*

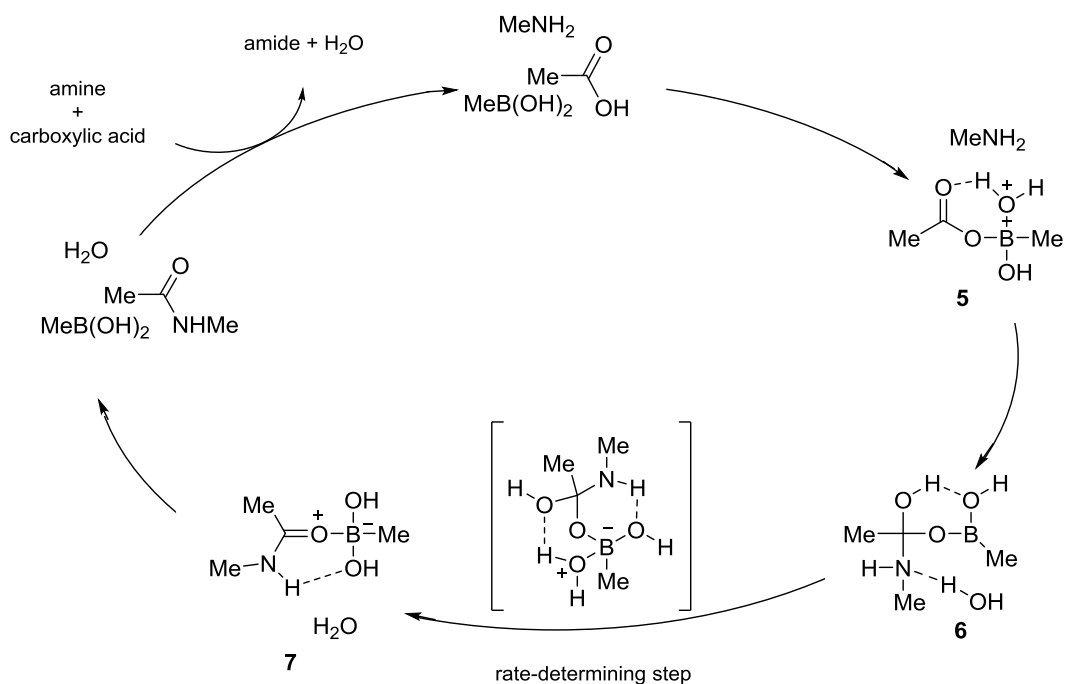


Ishihara *et al.*

**Figure 7.** Example of organoboronic acid catalysts

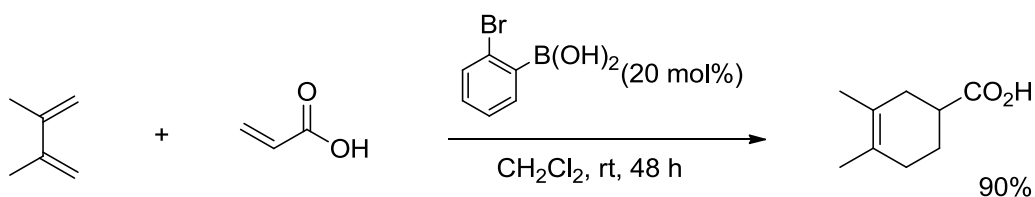
有機ボロン酸はカルボン酸を活性化することでアミンとの縮合だけでなく、アルコール<sup>9a</sup>、 $\text{NaN}_3$ <sup>9w</sup>、尿素<sup>9u</sup>、カルボン酸<sup>9j</sup>との縮合を促進し、それぞれエステル、酸アジド、イミド、酸無水物を与える。また、通常  $\text{NaBH}_4$  でカルボン酸を還元することは困難であるが、有機ボロン酸を触媒とすることで室温においてカルボン酸を還元してアルコールを与える<sup>9x</sup>。

有機ボロン酸によるカルボン酸のアミド化の反応機構解析は、2010 年に Marcelli らが計算化学によって行っている<sup>10</sup>。前述したとおり当初山本らは Figure 6 のようなホウ素が 3 配位の中間体を提唱していた。しかし、計算化学による結果はそれとは異なり、山本らが提唱する中間体を経る反応機構はエネルギー的に不利であることが示唆された。Marcelli らが計算化学によって求めた反応機構は次のとおりである (Figure 8)。まずカルボン酸とボロン酸が複合体 **5** を形成するがこの時のホウ素は 4 配位である。続いてホウ素上から水の脱離を伴いながらアミンがカルボニル炭素に付加し、中間体 **6** となる。次に 1 分子の水を介する炭素上からホウ素上へヒドロキシ基の転移というかたちで炭素上から水の脱離が進行して中間体 **7** を形成する。Marcelli らはこの段階が律速段階と言及している。また律速段階においてもホウ素は 4 配位をとっている。最後にホウ素がカルボニル基から脱離して生成物であるアミドが得られる。



**Figure 8.** Plausible mechanism for amide bond formation by boronic acids

また、最近になって Hall らは有機ボロン酸によって  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸を基質とした Diels-Alder 反応などのペリ環状反応が進行することを報告した(Scheme 8)<sup>9e, 9o</sup>。この反応ではボロン酸はこれまでと同様にアシロキシボロン酸を形成することでカルボン酸に共役した不飽和結合の LUMO エネルギーを下けている。



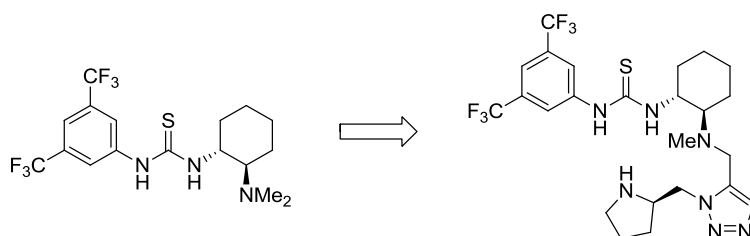
**Scheme 8.** Diels-Alder reaction by boronic acid

これら有機ボロン酸の触媒活性の背景をもとに、有機ボロン酸を用いれば  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸を基質としたマイケル付加が進行するのではないかと考えて、有機ボロン酸触媒によるマイケル付加の研究に着手した。

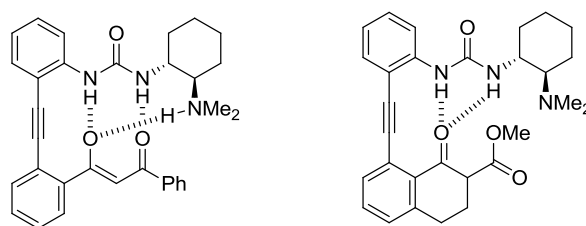


### 第3節 本研究の概要と構成

第2章第1節では、第1章第1節で述べたことを背景として、従来のチオ尿素触媒では触媒出来ないシクロヘキサノンのニトロオレフィンへの不斉マイケル付加の開発を目的に新たなチオ尿素触媒を設計、合成することとした。その際、配座固定をするリンカーとしてトリアゾールを選択し、ピロリジン部位を修飾したチオ尿素触媒を合成し、不斉反応へと展開した。その結果、高い収率、高いエナンチオ選択性でシクロヘキサノンのニトロオレフィンへの不斉マイケル付加を達成した。この際、ピロリジンの配座が異なるチオ尿素触媒において反応速度やエナンチオ選択性に差が見られ、機能性官能基の配座を適切に固定することが非常に重要であることを明らかにした。



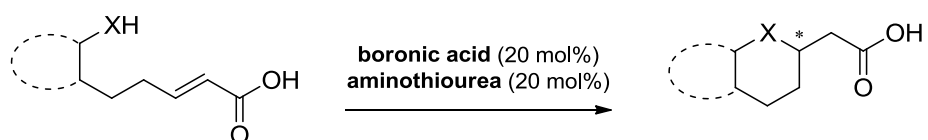
第2章第2節では、不斉反応に用いる基質をチオ尿素触媒に配座固定修飾すればチオ尿素触媒反応の機構解明が可能になると考え、ジアリールアルキン構造で配座固定した触媒—基質複合体モデルを合成した。その結果、チオ尿素触媒と基質との水素結合様式の詳細を明らかにし、またそこで得られた機器データをもとに計算化学的手法を用いてチオ尿素触媒による Mannich 反応の機構解析を行った。



第3章第1節では、第1章第2節で述べたことを背景として、有機ボロン酸触媒を用いた  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸へのマイケル付加反応の開発を試みた。その結果、アミノボロン酸を触媒として用いることで  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸への分子内アザ及びオキサマイケル付加反応を開発した。

第3章第2節では、第3章第1節で開発した反応の不斉化を目指し、アキラルな有機ボロン酸とキラルなアミン触媒を併用した不斉分子内マイケル付加を検討した。種々検

討の結果、電子不足なアリールボロン酸とキラルなアミノチオ尿素触媒を用いることで、高収率、高エナンチオ選択的な不斉分子内マイケル付加反応の開発に成功した。さらにこの反応をワンポットマイケル付加—アミド化反応へと展開し、天然物の不斉全合成も達成した。



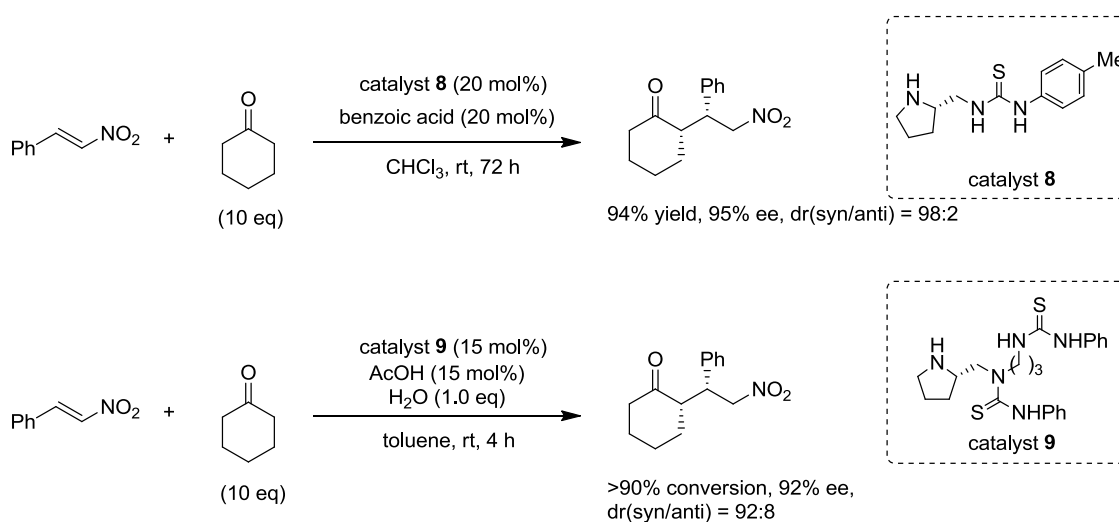
本博士論文では上記の詳細を記す。

## 第2章 配座固定修飾を指向したチオ尿素触媒の合成とその利用

### 第1節 ピロリジン部位を有するチオ尿素触媒によるシクロヘキサノンのニトロオレフィンへの不斉マイケル付加反応の開発

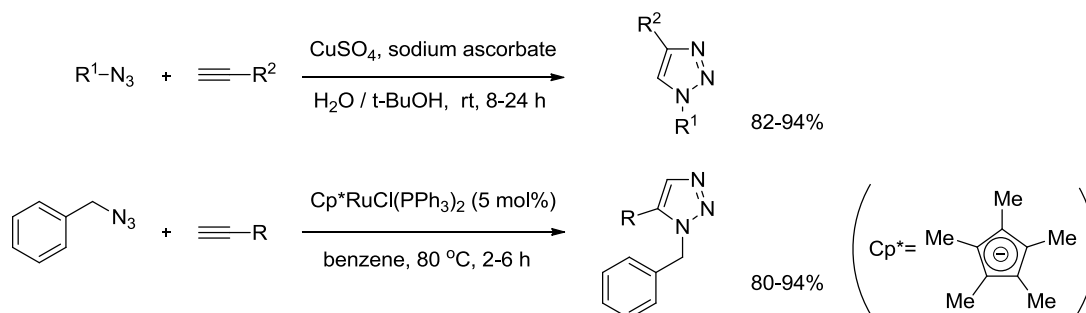
#### 第1項 背景

第1章第1節で述べたように既存の触媒に官能基を修飾して新たな反応性を触媒に持たせようとする場合、適切に触媒の配座を固定することは重要である。本研究ではチオ尿素触媒 **1** に対してピロリジン部位を適切な位置に修飾することでシクロヘキサノンのニトロオレフィンへの不斉マイケル付加反応に対して有用な触媒を開発することを目的とした。ピロリジン型の触媒によるシクロヘキサノンのニトロオレフィンへの不斉マイケル付加反応の例は多数知られているが、その反応速度は遅いものが多い<sup>11</sup>。例えばチオ尿素部位とピロリジン部位が近接位に位置する触媒 **8** では反応完結におおよそ3日を要する<sup>12</sup>。また、著者が本研究を行ったほぼ同時期に Kilburn らによってもチオ尿素部位2つとピロリジン部位を同一分子内に持つ触媒 **9** による反応が報告されている (Scheme 9)<sup>13</sup>。しかし、この触媒はチオ尿素部位とピロリジン部位を結ぶリンカーが柔軟である単純なメチレン鎖であり、同一分子内の活性部位がそれぞれの基質を活性化していることを十分に証明できていない。



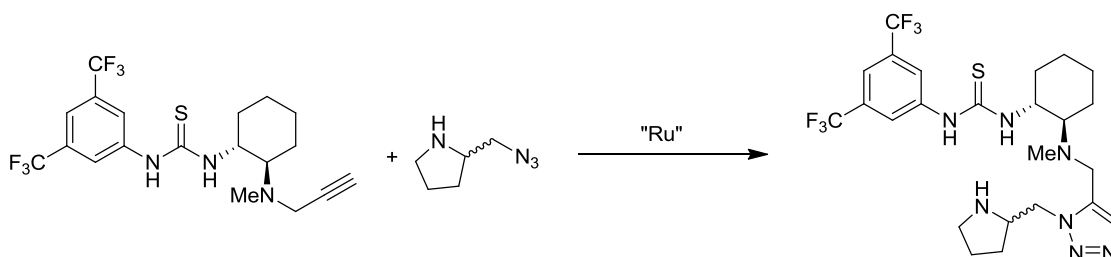
**Scheme 9.** Example of Michael reaction of cyclohexanone to  $\beta$ -nitrostyrene

ところで、Sharpless らによって Click Chemistry という概念が提唱されている<sup>14</sup>。この Click Chemistry の代表的な反応として、アルキンとアジドが反応しトリアゾールを形成する Huisgen 反応がある<sup>15</sup>。末端アルキンとアジドとの反応の場合、この反応では 1,4 置換トリアゾールと 1,5 置換トリアゾールの 2 つの位置異性体を得られるのだが、銅触媒によって 1,4 置換トリアゾールを<sup>14</sup>、ルテニウム触媒によって 1,5 置換トリアゾールを位置選択的に得る反応が報告されている (Scheme 10)<sup>16</sup>。



**Scheme 10.** Huisgen reaction

今回、チオ尿素触媒にピロリジンを修飾するための配座固定を指向したリンカーとしてルテニウム触媒によって形成できる 1,5 置換トリアゾールを選択した (Figure 9)。なぜなら活性中心であるチオ尿素部位とピロリジン部位が同じ向きに規定される配座を容易にとりやすいと考えられるからである。また分子モデリングによってシクロヘキサノンのニトロオレフィンへの不斉マイケル付加反応を触媒するのに適切な位置にそれぞれの官能基が配置されることが予想された。

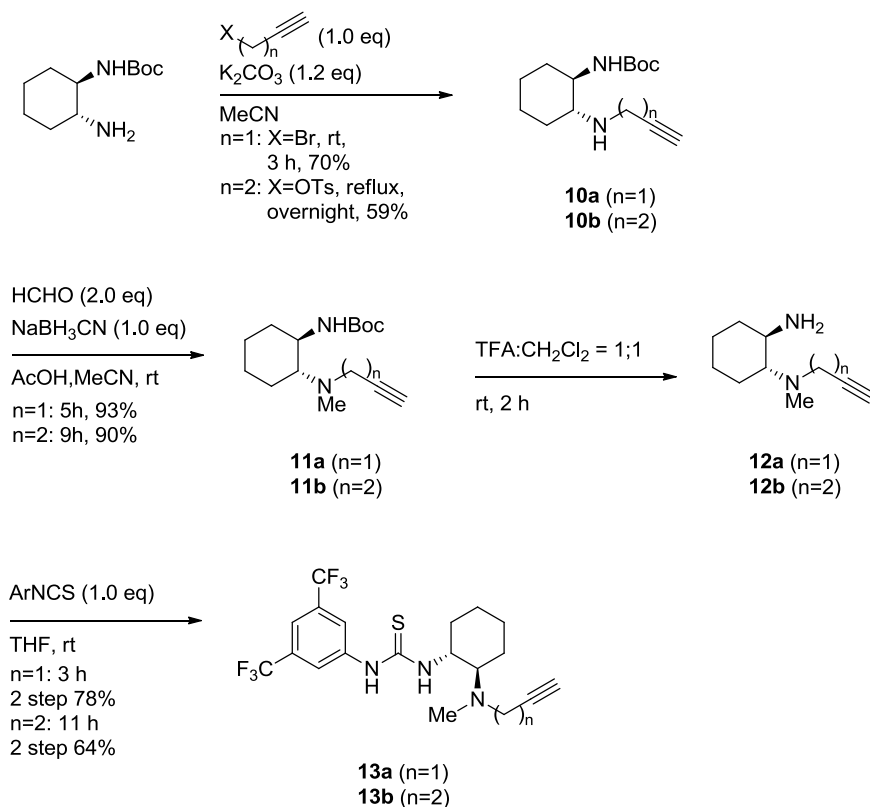


**Figure 9.** Thioureas bearing an an pyrrolidine group

## 第 2 項 チオ尿素触媒の合成

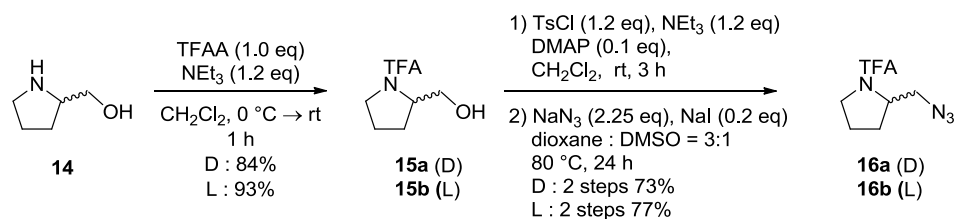
アルキン部位を持つチオ尿素は Scheme 11 のように合成した。Boc シクロヘキサンジ

アミンをモノアルキニル化後、還元的アミノ化によりメチル化し **11** を得た。さらに Boc を脱保護しイソチオシアネートと反応させることにより目的のチオ尿素 **13** を得た。



**Scheme 11.** Synthesis of chiral bifunctional thioureas bearing an alkynyl moiety.

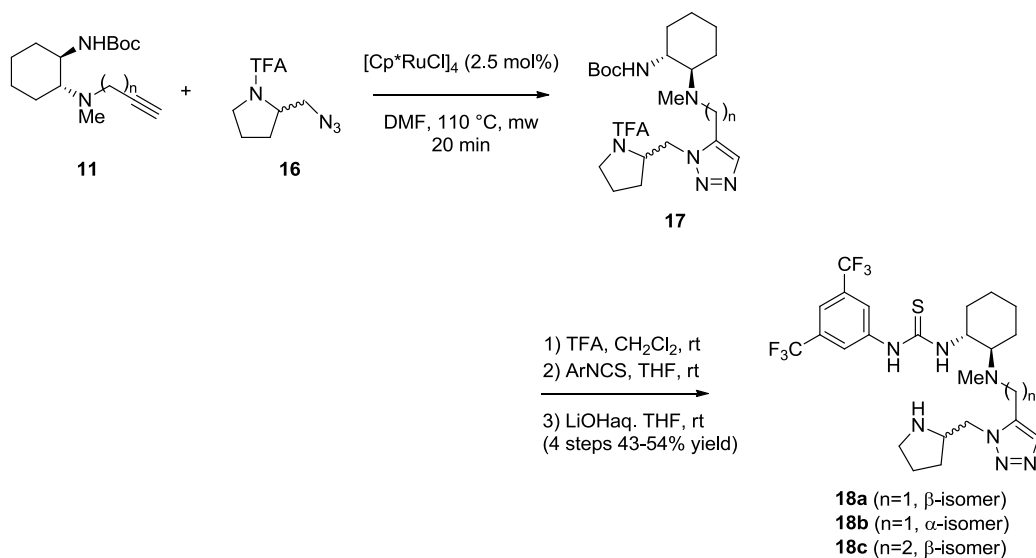
アジド部位を持つ基質の合成法は Scheme 12 に示す。プロリノール **14** を TFA で保護し、アルコールを 2 段階でアジド化することにより目的物 **16** を得た。



**Scheme 12.** Synthesis of azide partners

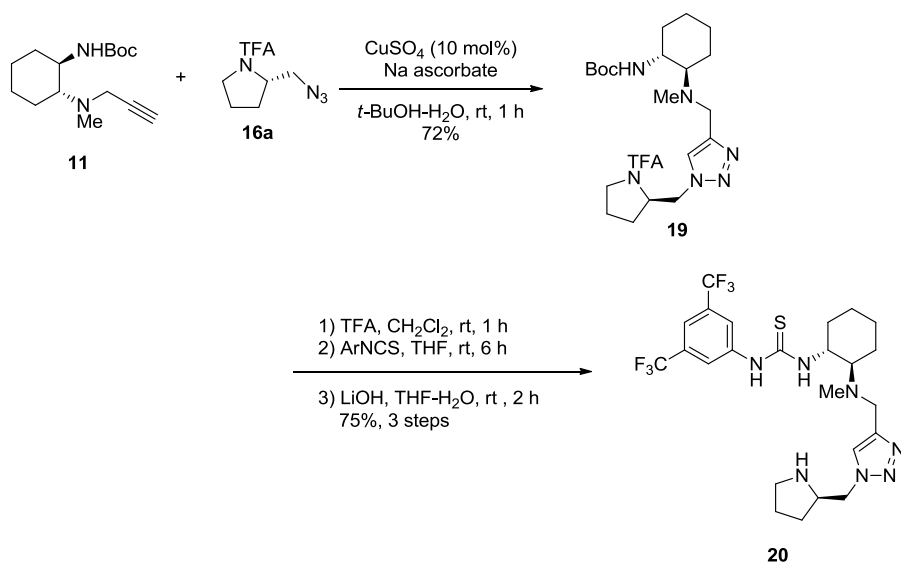
つぎに、**13** と **16** に対して Ru 触媒を作用させたが、残念ながら Huisgen 反応は進行しなかった。この原因をチオ尿素部位が Ru 触媒を失活させていることだと考え、**11** と **16** で Huisgen 反応した後に、チオ尿素部位を導入することとした。その合成法を Scheme

13 に示す。11 と 16 を Huisgen 反応させた後、Boc を脱保護してアリールイソチオシアネートと反応させ、水酸化リチウム水溶液により TFA を脱保護をして目的のチオ尿素 18 を合成した。



**Scheme 13.** Synthesis of thioureas bearing an pyrrolidine group

また、Cu 触媒による Huisgen 反応によって得られる 1,4 置換トリアゾールを持つチオ尿素 20 も 18 と同様に合成した(Scheme 14)。

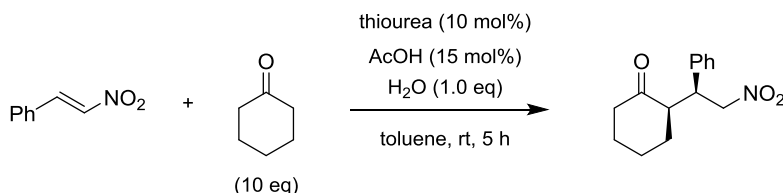


**Scheme 14.** Synthesis of thioureas bearing a pyrrolidine group

### 第3項 新規触媒の活性評価

今回合成した新規チオ尿素触媒 4 種についてニトロオレフィンへのシクロヘキサノンのマイケル付加における触媒活性を評価した (Table 1)。まず、チオ尿素 **18a** では反応が高収率、高エナンチオ選択的に反応が進行し、この触媒に高い活性があることが明らかとなった (entry 1)。ピロリジン 2 位の立体配置が逆のチオ尿素 **18b** で反応を行ったところエナンチオ選択性が逆転したことから、エナンチオ選択性はほぼピロリジン環の不斉に依存し、シクロヘキサンジアミン部位の不斉はあまりエナンチオ選択性に影響しないことが示された (entry 2)。チオ尿素部位側のメチレン鎖が 1 炭素長い **18c** では反応速度にはそれほど影響が出なかったもののエナンチオ選択性が大幅に下がった (entry 3)。また、チオ尿素 **20** では反応速度が 3 分の 1 程度に落ちたことから 2 つの官能基の空間的な位置は反応速度に大きく影響を及ぼすことが明らかとなった (entry 4)。またこれらを鑑みてこの反応は同一分子内のチオ尿素部位とピロリジン部位がそれぞれの基質を活性化しているといえる。

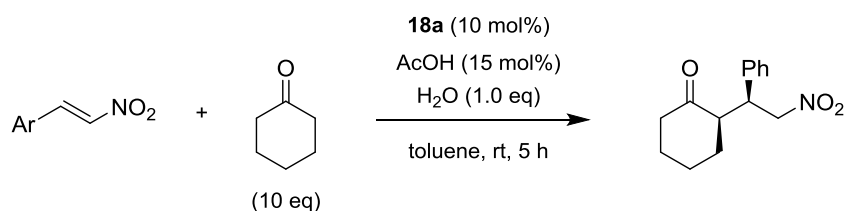
**Table 1.** Michael reaction of cyclohexanone to  $\beta$ -nitrostyrene by synthesized thioureas



entry	thiourea	yield (%)	dr (syn/anti)	ee of syn (%)
1	<b>18a</b>	81	91:9	92
2	<b>18b</b>	93	91:9	82 ( <i>ent</i> )
3	<b>18c</b>	85	82:18	55
4	<b>20</b>	32	93:7	87

次に本反応の基質適用性を確認したところ、様々な Ar 基を有するニトロオレフィンにおいて高収率、高エナンチオ選択的に反応が進行した (Table 2)。

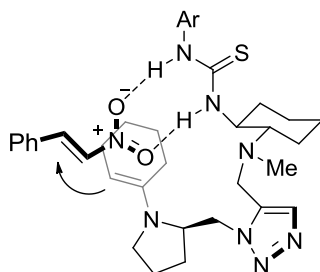
**Table 2.** Scope of the enantioselective Michael addition catalyzed by **18a**



entry	Ar	yield (%)	dr ( <i>syn/anti</i> )	ee of <i>syn</i> (%)
1	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	88	91:9	91
2	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	89	90:10	91
3	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	83	89:11	89
4 <sup>a</sup>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	89	91:9	91
5	2-furyl	96	84:16	98

<sup>a</sup> Reaction was carried out for 12 h.

推察される遷移状態を Figure 11 に示す。触媒のチオ尿素部位が  $\beta$ -ニトロスチレンのニトロ基と水素結合することによって活性化し、そしてピロリジン部位がシクロヘキサノンとエナミンを形成することによって活性化して立体選択的に反応が進行すると考えられる。



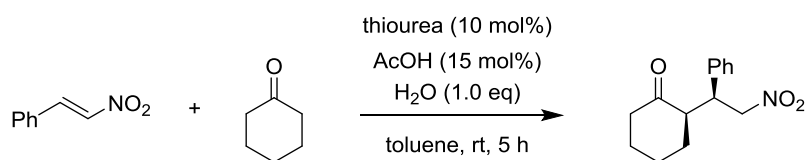
**Figure 11.** Proposed transition state for enantioselective Michael addition

#### 第4項 結論

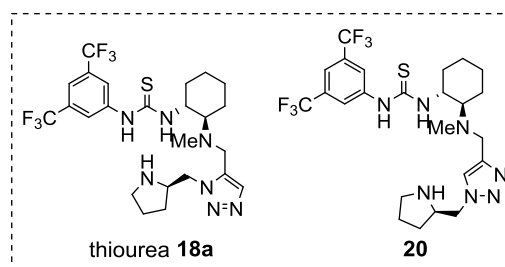
著者はトリアゾールをリンカーとしてピロリジン部位を修飾したチオ尿素触媒を合成した。合成には Ru 触媒による Huisgen 反応と Cu 触媒による Huisgen 反応を用いて、それぞれ 1,5 置換トリアゾールと 1,4 置換トリアゾールをリンカーとした新規チオ尿素



触媒を選択的に合成した。また合成した触媒の活性をシクロヘキサノンのニトロオレフィンへの不斉マイケル付加を用いて評価した。その結果、新たに修飾したピロリジン部位と既存の官能基が協同的に働き、反応を効率的に触媒していることを明らかとした。また合成した 4 種の触媒活性を比較することにより触媒活性の向上には適切な配座固定が重要であることを確認できた。



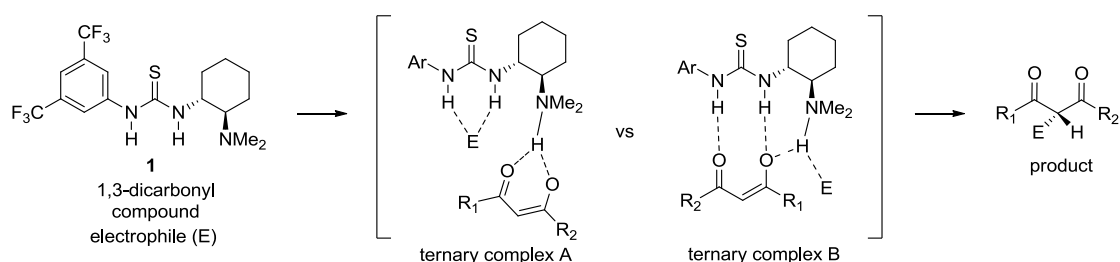
thiourea	yield (%)	dr ( <i>syn/anti</i> )	ee of <i>syn</i> (%)
<b>18a</b>	81	91:9	92
<b>20</b>	32	93:7	87



## 第2節 ジアリールアルキン構造を有する触媒-求核剤複合体モデルの合成とチオ尿素触媒反応の機構解析

### 第1項 背景

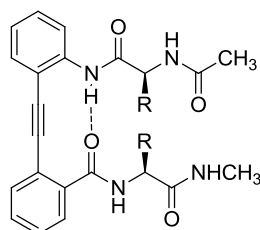
第1章第1節で述べたように、チオ尿素 **1** は様々な反応に対して優秀な不斉触媒として働く。当初、本触媒が高エナンチオ選択的に反応を触媒する理由として、チオ尿素部位が求電子剤(E)を活性化し、末端アミノ基が求核剤を活性化する反応中間体が提案された(Figure 12, ternary complex A)。その後、計算化学により更に反応機構に関する研究が行われ ternary complex A とは異なる反応中間体が提案された<sup>17, 18</sup>。すなわち、それはアミン部位によって脱プロトン化された求核剤がチオ尿素部位と水素結合し、生じたアンモニウムが求核剤を活性化する中間体である(Figure 12, ternary complex B)。



**Figure 12.** Proposed mechanism of the bifunctional thiourea-catalyzed reaction

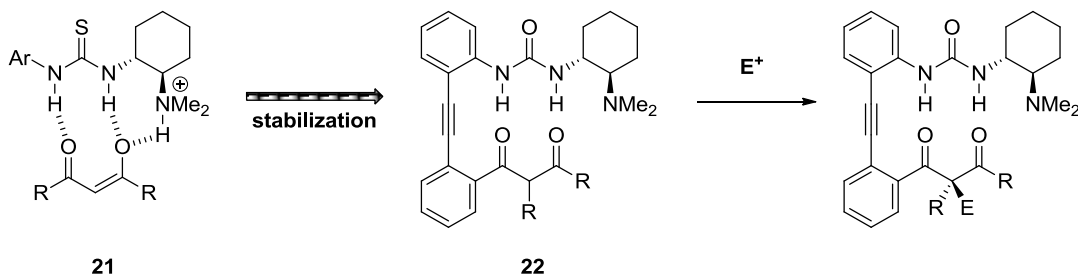
この新たに提案された反応中間体 ternary complex B は当初想定していた ternary complex A よりも計算化学により確からしいことが分かっているが、それを支持するような実験化学的データはほとんどない。反応中間体を含む反応機構を明らかにすることは、チオ尿素触媒を更に発展させるのに非常に重要である。それにもかかわらず、そのようなデータが得られない理由には、チオ尿素触媒と基質との結合定数が小さい、つまり反応中間体の存在比率が少ないことが挙げられる。そこで著者は、触媒と基質が適切な配座をとるようにリンカーで結べば、反応中間体が安定となり、NMR や X 線結晶構造解析によって反応中間体の構造解析が可能となると考えた(Figure 3)。著者らがそのリンカーとして選択したのが Kemp らによって β—ターンミミック構造として報告されたジアリールアセチレン構造である(Figure 13)<sup>19</sup>。この構造は分子内の 1 対の水素結合によりアセチレンで結ばれた 2 つのアリール基のオルト位の置換基がそれぞれ同じ方向を向いて

いる形で安定化されており、この構造が様々な機能性分子に応用されている<sup>20</sup>。



**Figure 13.** Kemp's  $\beta$ -turn mimetic with diphenylacetylene moiety

著者はこのジアリールアセチレン構造を用れば、触媒と基質(求核剤)の複合体 **21** を熱力学的に安定化させることが出来ると考えた。そこで触媒—基質複合体モデル **22** を合成し、**22** の構造解析を  $^1\text{H}$  NMR や X 線構造解析などの機器分析により行うこととした (Figure 14)。そのうえで、**22** に対して求電子剤を反応させて反応速度、立体選択性を確認することにより ternary complex B が実際の反応中間体であるという実験化学的データを得ようと考えた。つまり触媒—基質複合体モデルと求電子剤の反応が素反応と比べて反応速度が向上し、同様の立体選択性で進行すれば ternary complex B が実際の反応中間体であるという実験化学的データが得られる。そして更に得られた機器データを基に計算化学による反応機構解析を試みることにした。

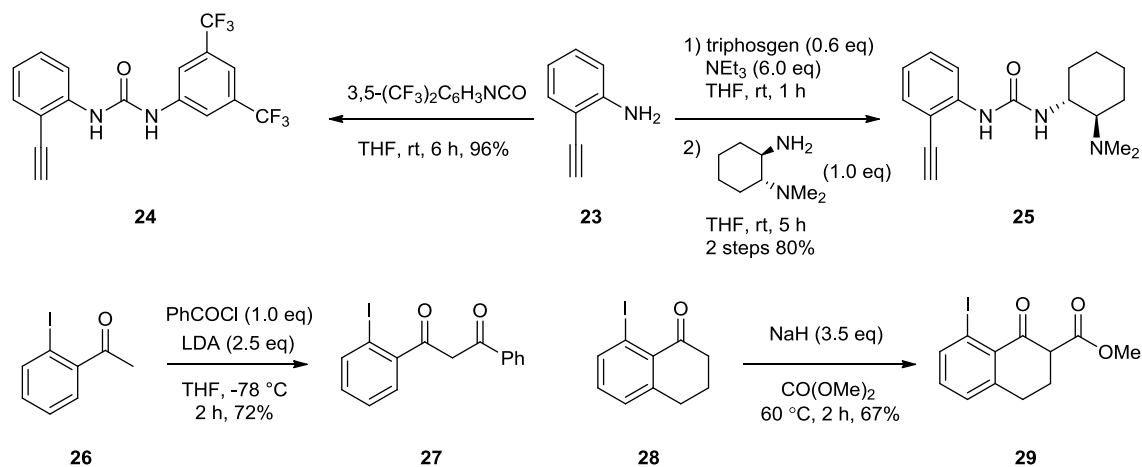


**Figure 14.** Our concept

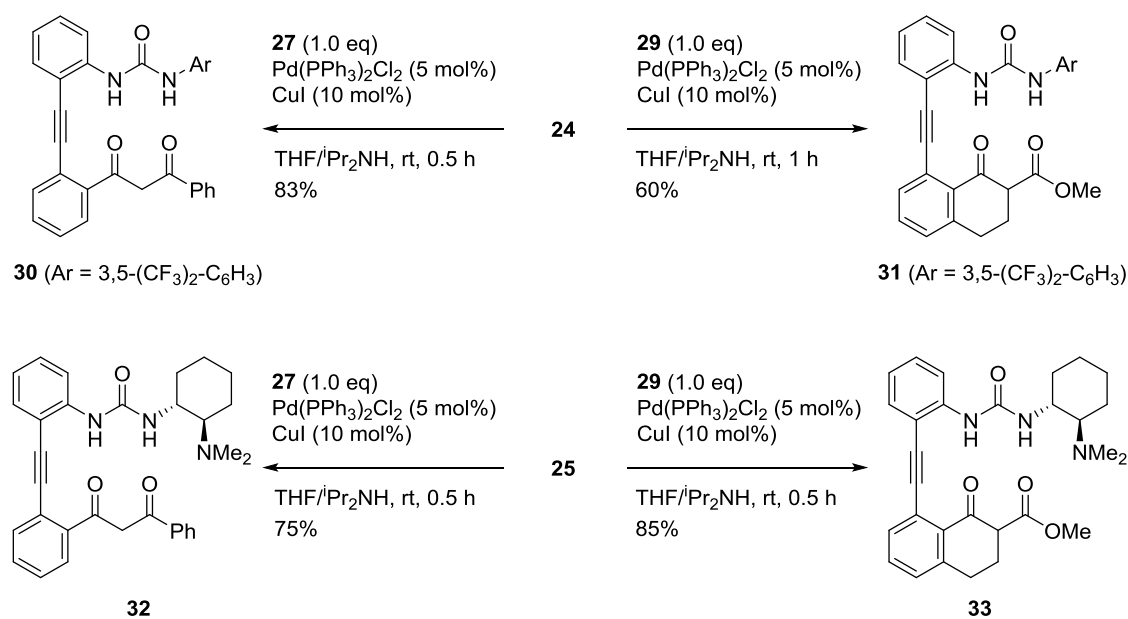
## 第2項 触媒—基質複合体モデルの合成

合成の容易さを考慮し、水素結合ドナーにはチオ尿素ではなく尿素を用いた。比較のために末端アミノ部位を持たない触媒—基質複合体モデルについても合成した。Scheme 15 に従い、アルキン部位を持つ尿素ユニットとヨウ素部位を持つジカルボニルユニッ

トを合成した。その後、それぞれを菌頭カップリングさせることによって触媒—基質複合体モデル **30–33** を4種類合成した(Scheme 16)。



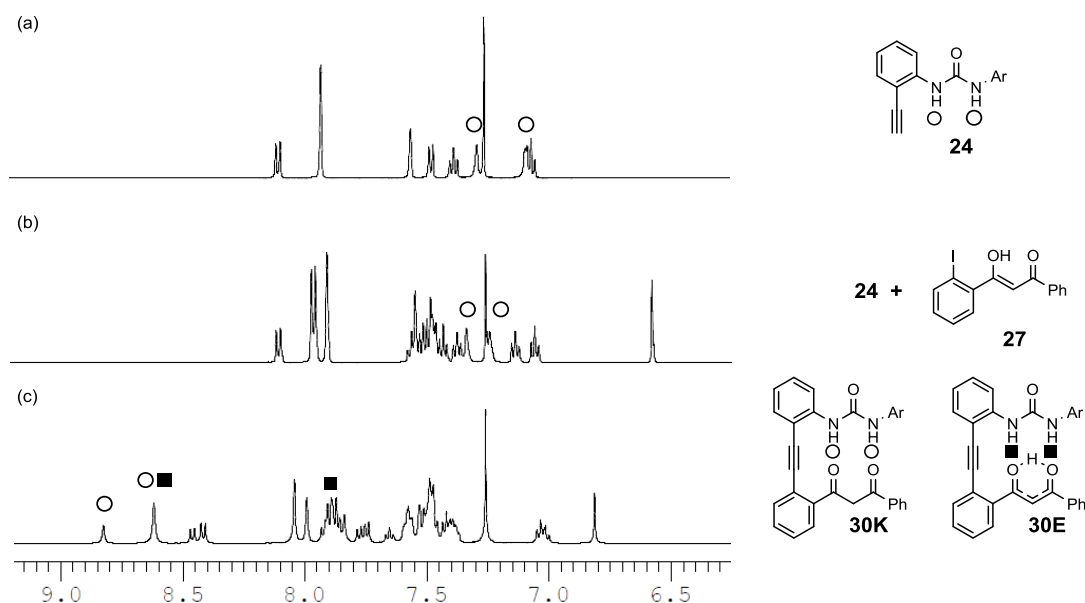
**Scheme 15.** Synthesis of aminourea unit and dicarbonyl unit



**Scheme 16.** Sonogashira coupling

### 第3項 触媒—基質複合体モデルの構造解析

触媒—基質複合体モデルを合成できたので、まず **30** が予想通りに尿素部位がジカルボニル部位と分子内水素結合を形成しているかを  $^1\text{H-NMR}$  により解析した。 $\text{CDCl}_3$  中 20 mM での **24**、**24** と **27** の 1:1 の混合溶液、**30** の  $^1\text{H-NMR}$  を Figure 15 に示す。



**Figure 15.** Partial  $^1\text{H-NMR}$  spectra (20 mM in  $\text{CDCl}_3$ ) of (a) **24**, (b) a 1:1 mixture of **24** and **27**, and (c) **30**

**24** のスペクトルデータを見ると尿素部位の NH プロトンのピークは 7.08 ppm と 7.28 ppm であった(Figure 15, (a))。 **24** と **27** の 1:1 の混合溶液ではその NH プロトンのピークは 7.24 ppm と 7.33 ppm であり、わずかながら低磁場シフトしていた(Figure 15, (b))。このシフトは **24** と **27** の濃度を薄くするとほとんど観測されなかった(Table 3, **24** and **27**)。これらからこの低磁場シフトは分子間の水素結合によるものであることが分かる。なお、Table 3 において **24** の  $\text{CDCl}_3$  溶液において濃度を薄くするにつれて尿素部位の NH プロトンのピークが高磁場シフトしているが、これは **24** 単独でも **24** どうしでの分子間の水素結合が存在しておりその影響が希釈条件下で少なくなるためだと考えられる。また、**30** においては NH プロトンのピークが 2 対、合計 4 本観測できた(Figure 15, (c))。これは **30** のジケトン部位がケト型(**30K**)とエノール型(**30E**)になっているためである。**30K** と **30E** の比率はおおよそ 45:55 であった。**30K** では NH プロトンのピークは 8.62 ppm と 8.82 ppm であり、**30E** は 7.80-8.00 ppm と 8.62 ppm であった。なお 7.80-8.00 ppm のピーク

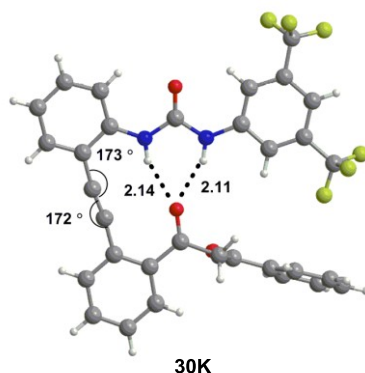
クは他のピークと重なっていたために  $\text{CDCl}_3$  溶液中に重水を加え 7.80-8.00 ppm のピークのうち NH に由来するものが消えたことで確認できた。ケト型とエノール型のアサインはそれぞれのジカルボニル部位の  $\alpha$  位プロトンと NH プロトンのピークの積分値を比較することによって行った。また **30** における低磁場シフトは濃度に依存しなかったことから尿素部位とジケトン部位の分子内水素結合が示唆された (Table 3, **30**)。また分子内水素結合を形成している **30** においてケト型(**30K**)とエノール型(**30E**)の比率は 45:55 であるが、そうでない **27** はほとんどがエノール体として存在している。これは尿素部位とジケトン部位の水素結合によってエノール型のエノール内での 6 員環水素結合がある程度阻害され、エノール体が相対的に不安定になるためと考えている。

**Table 3.** The chemical shifts of two NH protons of the urea moieties of **24**, a 1:1 mixture of **24** and **27**, and **30** in 20 mM, 5 mM and 1.25 mM  $\text{CDCl}_3$  solutions (ppm).

compound	20 mM	5 mM	1.25 mM
<b>24</b>	(7.08, 7.28)	(6.88, 7.23)	(6.87, 7.22)
<b>24</b> and <b>27</b>	(7.24, 7.33)	(6.92, 7.25)	(6.83, 7.24)
<b>30</b>	(8.62, 8.82) <sup>a</sup>	(8.61, 8.82) <sup>a</sup>	(8.62, 8.82) <sup>a</sup>
	(7.80-8.00, 8.82) <sup>b</sup>	(7.80-8.00, 8.82) <sup>b</sup>	(7.80-8.00, 8.82) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> keto form, <sup>b</sup> enol form

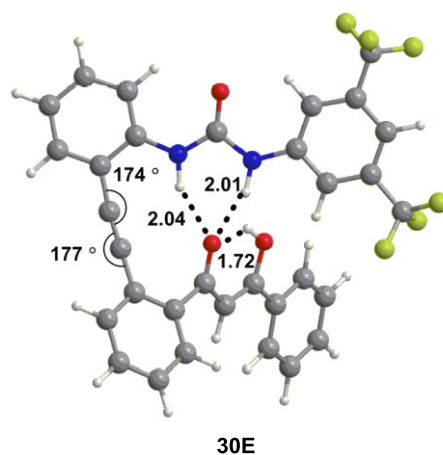
次に **30** の X 線結晶構造解析を行った (Figure 16)。この X 線結晶構造において **30** はケト型で存在していた。



**Figure 16.** X-ray structure of **30K**. Bond distances characteristic for hydrogen bonds are given in angstroms.

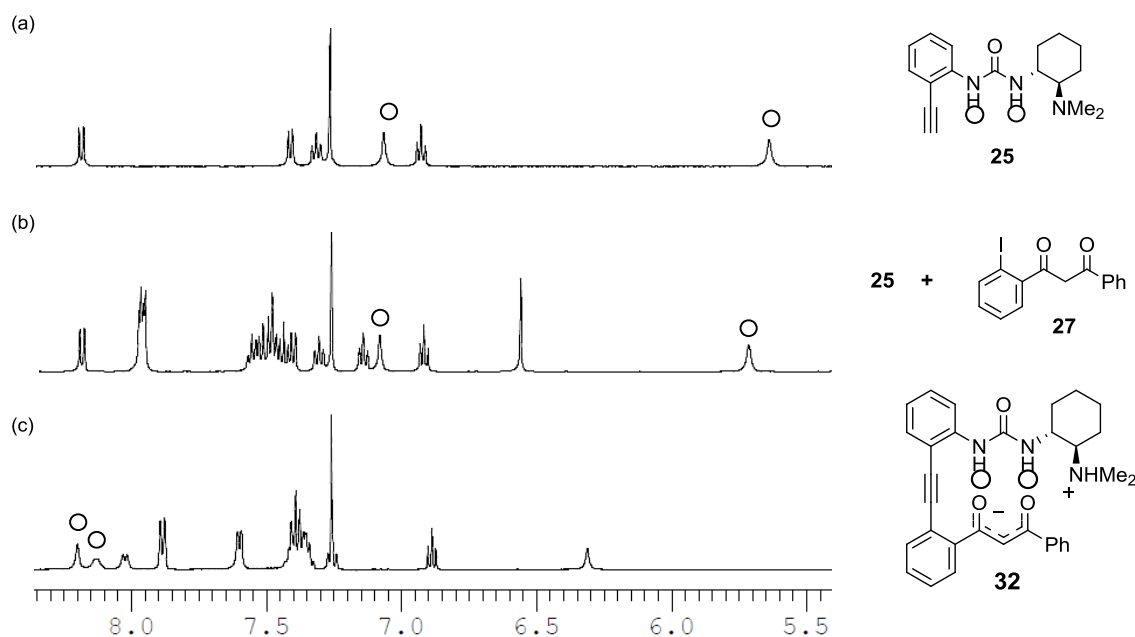
我々は当初2つのNHプロトンはそれぞれ2つのカルボニル基と独立して水素結合しており、2対の水素結合が形成されていると予想していた。しかし驚いたことに2つのNHプロトンはアルキン側の一つのカルボニル基とのみ水素結合しており、もう一方のカルボニル基は水素結合にまったく関与していなかった。なお水素結合距離は2.11 Å、2.14 Åであった。またアルキンの2つのsp炭素上の結合角は172°と173°であり、安定な水素結合ネットワークを形成するためにアルキンにひずみが生じていることが分かった<sup>21</sup>。このことはジアリールアセチレン構造がある程度柔軟性を持っていることを示唆しており、リンカーとして本研究に適切であることが伺える。

溶液中ではエノール型 **30E** が存在しているのにもかかわらず、**30E** の X 線結晶構造解析に適切な結晶が得られなかったので DFT 計算(B3LYP/6-31G\*)で最安定構造を求めた(Figure 17)。また比較のために X 線結晶構造を初期構造として **30K** の DFT 計算による最安定構造及びその自由エネルギーも求めた。結果としては **30E** は **30K** より 0.8 kcal/mol 熱力学的に安定であった。CDCl<sub>3</sub> 中 25 °C で **30E**:**30K**=55:45 という実験結果から **30E** と **30K** の自由エネルギーの差は約 0.1 kcal/mol であり、自由エネルギー差の計算値と実測値の差は 0.7 kcal/mol と小さかった。



**Figure 17.** Estimated structure of **30E** from DFT calculation. Bond distances characteristic for hydrogen bonds are given in angstroms.

次に著者はアミノ基を持つ **32** の構造解析を行った。**25**、**25** と **27** の 1:1 の混合溶液、**32** の <sup>1</sup>H-NMR を Figure 18 に示す。



**Figure 18.** Partial  $^1\text{H}$ -NMR spectra (20 mM in  $\text{CDCl}_3$ ) of (a) **25**, (b) a 1:1 mixture of **25** and **27**, and (c) **32**

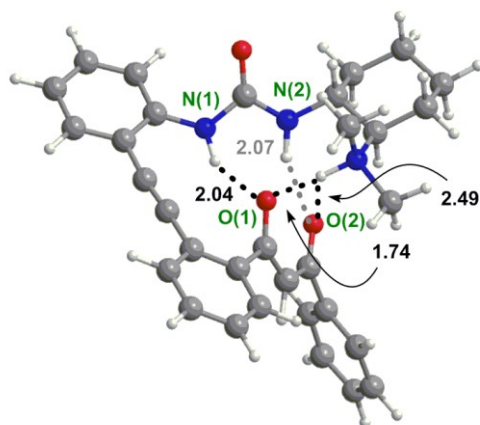
**30**と同様に**32**においても**25**と比べてNHプロトンの低磁場シフトが見られた(Figure 18, (a) vs. (c))。この低磁場シフトも濃度によって変化がないことから**32**においても分子内水素結合が存在することが分かった (Table 4, **32**)。しかし**32**は**30**とは違いケト型とエノール型の比率は**27**と比べて変化がなかった(ケト型:エノール型 = <1 : >99)。また**25**と**27**の1:1の混合溶液では**25**のNHプロトンの酸性度が**24**と比較して低いために分子間の水素結合がほとんど観測されなかった(Table 4, **25** and **27**)。

**Table 4.** The chemical shifts of NH protons of the urea moieties of **25**, a 1:1 mixture of **25** and **27**, and **32** in 20 mM, 5 mM and 1.25 mM  $\text{CDCl}_3$  solutions (ppm).

compound	20 mM	5 mM	1.25 mM
<b>25</b>	(5.63, 7.06)	(5.62, 7.05)	(5.62, 7.05)
<b>25</b> and <b>27</b>	(5.71, 7.08)	(5.64, 7.05)	(5.65, 7.06)
<b>32</b>	(8.16, 8.20)	(8.15, 8.19)	(8.15, 8.19)

また幸いなことに**32**においてもX線結晶構造解析を行うことができた(Figure 19)。



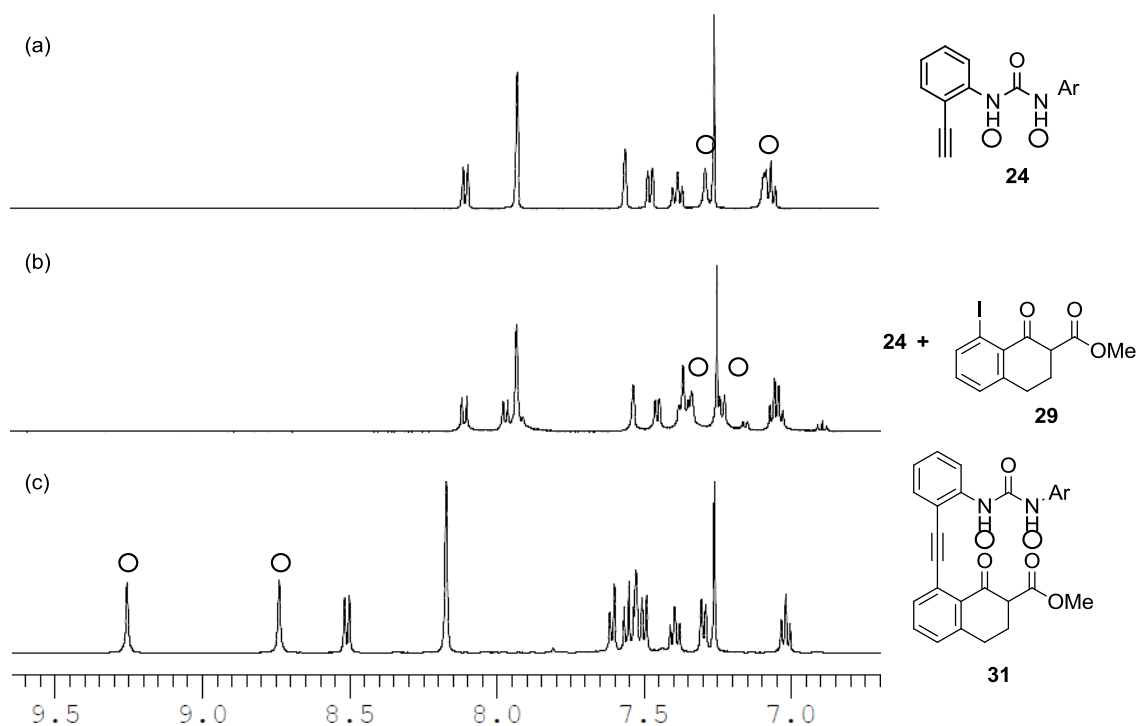


32

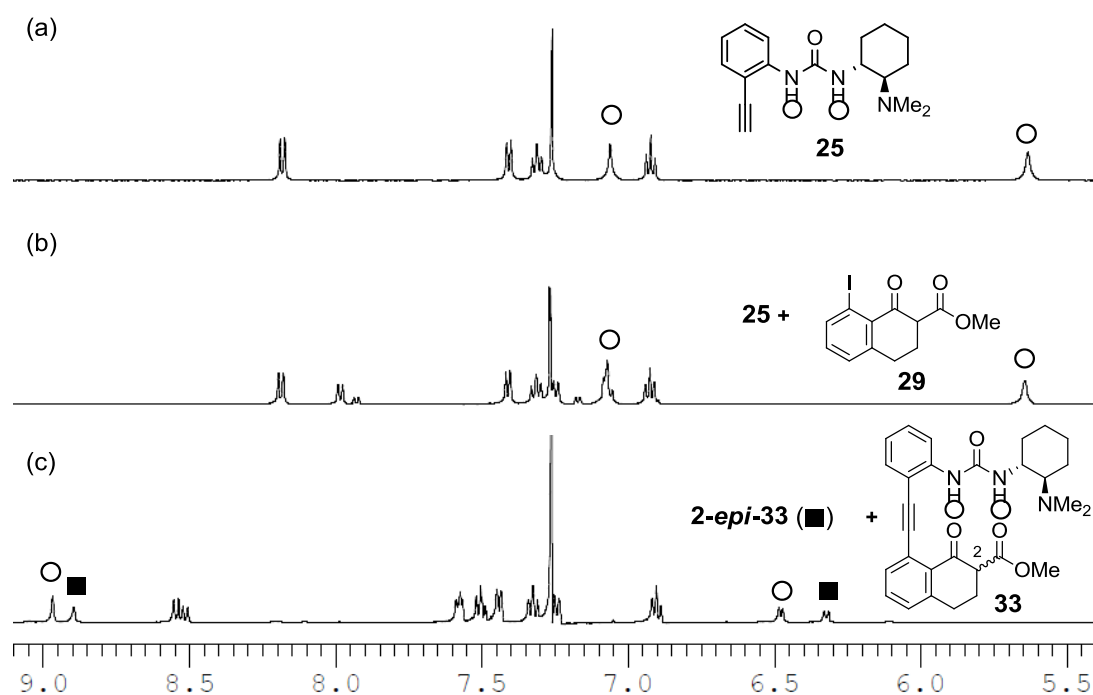
**Figure 19.** X-ray structure of **32**. Bond distances characteristic for hydrogen bonds are given in angstroms.

ジケトン部位はジメチルアミノ基による脱プロトン化によりエノラートになり、結果としてアンモニウムが生成していた。また生じたエノラート内のカルボニル酸素 O(1)、O(2)はアンモニウムプロトン及び N(1)H、N(2)H プロトンとそれぞれ水素結合を形成していることが示唆された。**32** がエノラートーアンモニウムかエノールーアミンであるかについては DFT 計算で決定した。2 つの構造それぞれを水素以外の原子を固定して安定構造を求めてその自由エネルギーを比較したところ(B3LYP/6-31G\*)、エノラートーアンモニウムのほうがエノールーアミンよりも 3.9 kcal/mol 安定であった。前述した **32** においてケト型とエノール型の比率が見かけ上変わらない理由はジケトン部位がジメチルアミノ基による脱プロトン化によりエノラートになっているからである。また、驚くべきことにアンモニウムプロトンは構造式上では空間的に近く見えるアルキンから離れたカルボニル酸素 O(2)ではなくアルキン側のカルボニル酸素 O(1)と強く水素結合していた。水素結合距離はそれぞれ 2.49 Å と 1.74 Å であった。

次に著者はケトエステル **31**、**33** について構造解析を行った。**24**、**24** と **29** の 1:1 の混合溶液、**31** の  $^1\text{H}$ -NMR を Figure 20 に示し、**25**、**25** と **29** の 1:1 の混合溶液、**33** の  $^1\text{H}$ -NMR を Figure 21 に示す。



**Figure 20.** Partial  $^1\text{H}$ -NMR spectra (20 mM in  $\text{CDCl}_3$ ) of (a) **24**, (b) a 1:1 mixture of **24** and **29**, and (c) **31**



**Figure 21.** Partial  $^1\text{H}$ -NMR spectra (20 mM in  $\text{CDCl}_3$ ) of (a) **25**, (b) a 1:1 mixture of **25** and **29**, and (c) **33**

**31**、**33** についてもこれまでと同様に NH プロトンの低磁場シフトが見られ、その低磁

場シフトは濃度に依存しないことから分子内水素結合の存在が示唆された(Figures 20 and Table 5 for **31**, Figure 21 and Table 6 for **33**)。また分子内水素結合のない **29** ではケト型：エノール型が 80:20 であるにもかかわらず、**31**、**33** においてケトエステル部位はすべてケト型であった。これは **30** においても観測された分子内水素結合が存在するとケト型の比率が増すという傾向と一致する。アミノ基を持つ **33** においてはケトエステル  $\alpha$  位でのエピマーが 2 つ存在しており、その 2 つのエピマーはケト型である。しかしその  $\alpha$  位プロトンの酸性度の低さゆえに **32** において観測されたようなエノラート型の異性体は観測することができなかった。

**Table 5.** The chemical shifts of NH protons of the urea moieties of **24**, a 1:1 mixture of **24** and **29**, and **31** in 20 mM, 5 mM and 1.25 mM CDCl<sub>3</sub> solutions (ppm).

compound	20 mM	5 mM	1.25 mM
<b>24</b>	(7.08, 7.28)	(6.88, 7.23)	(6.87, 7.22)
<b>24</b> and <b>29</b>	(7.34, 7.37)	(6.94, 7.24)	(6.83, 7.20)
<b>31</b>	(7.53, 9.25)	(7.53, 9.26)	(7.53, 9.26)

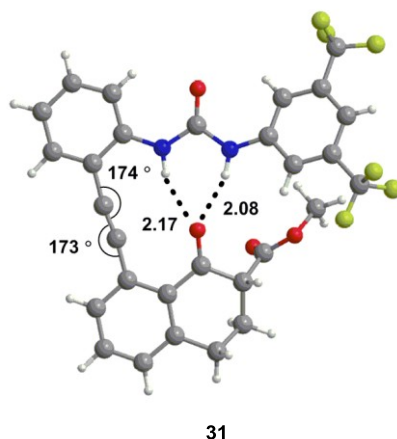
**Table 6.** The chemical shifts of NH protons of the urea moieties of **25**, a 1:1 mixture of **25** and **29**, and **33** in 20 mM, 5 mM and 1.25 mM CDCl<sub>3</sub> solutions (ppm).

compound	20 mM	5 mM	1.25 mM
<b>25</b>	(5.63, 7.06)	(5.62, 7.05)	(5.62, 7.05)
<b>25</b> and <b>29</b>	(5.64, 7.06)	(5.62, 7.06)	(5.66, 7.06)
<b>33</b>	(6.48, 8.96) <sup>a</sup>	(6.48, 8.96) <sup>a</sup>	(6.48, 8.96) <sup>a</sup>
	(6.32, 8.88) <sup>a</sup>	(6.32, 8.88) <sup>a</sup>	(6.32, 8.88) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> two diastereomers of keto form were observed.

著者は **31** の X 線結晶構造解析にも成功した(Figure 22)。**30** と同様、NH プロトンはアルキン側のカルボニル基のみと水素結合を形成していた。残念ながら **33** においては X 線結晶構造解析に適切な結晶を作れなかったが **33** の <sup>1</sup>H-NMR が **31** によく似ていることから **33** は **31** と同様の配座で存在しているものと予想できる。**33** で行った反応につい

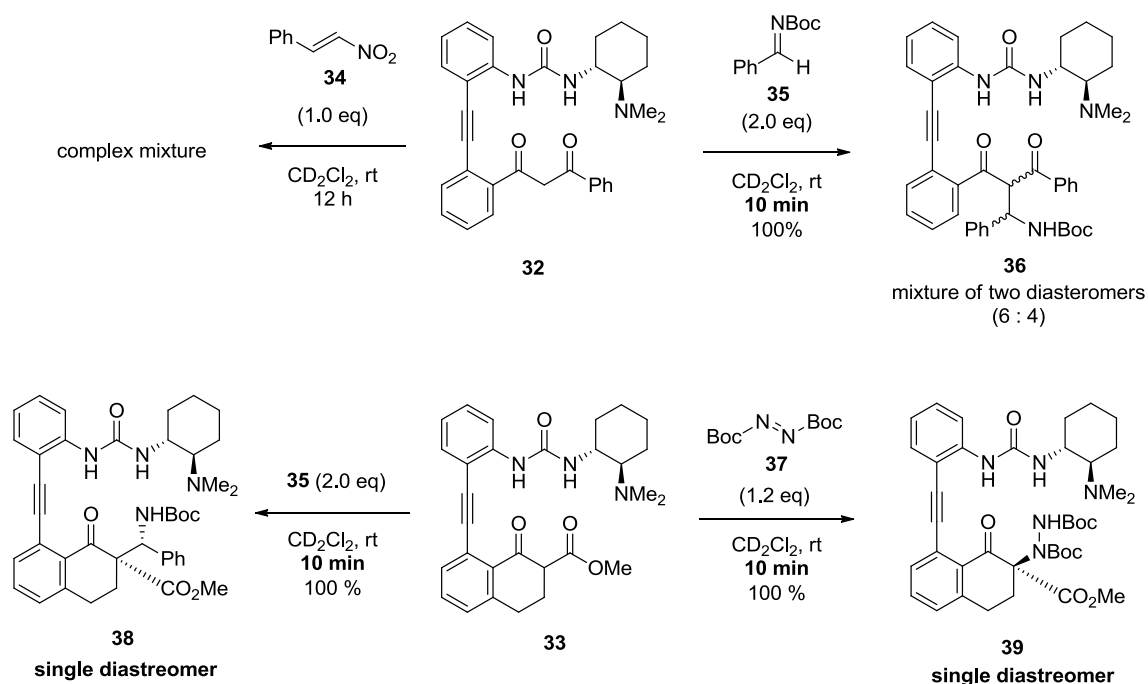
での DFT 計算による反応機構解析は後述する。



**Figure 22.** X-ray structure of **31**. Bond distances characteristic for hydrogen bonds are given in angstroms.

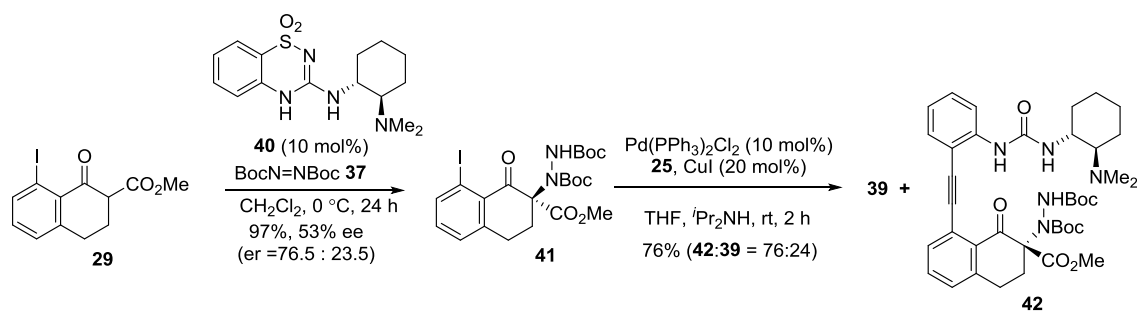
#### 第 4 項 触媒－基質複合体モデルと求電子剤との反応

合成した触媒－基質複合体モデルの構造解析が出来たので、**32**、**33** に対して数種類の求電子剤を反応させ、素反応と同様の立体選択性で反応が進行するかを確かめることとした(Scheme 17)。アンモニウムエノラートを形成している **32** に  $\beta$ -ニトロスチレン **34** を反応させたところ残念ながら生成物が不安定だったために複雑な混合物を与えた。Boc イミン **35** への Mannich 反応を試したところ反応は速やかに進行したものの、2 種のジアステレオマー混合物(60:40)として **36** が得られた。これは望みの立体選択性で反応は進行したものの、ジケトンの  $\alpha$  位がエピメリ化したためと考えられる。アンモニウムエノラートを形成していないために反応が進行しないことが危惧されたものの、ジカルボニル部位の  $\alpha$  位が反応後に第 4 級炭素になるのでエピメリ化の心配のない **33** に対して Boc イミン **35** へのマンニヒ反応を試したところ、興味深いことに **31** と同様に速やかに反応が進行し、素反応と同じ立体で目的物が得られた。また、ヒドラジノ化反応においても、ジアゼン **37** を反応させると速やかに反応が進行して素反応で優先されるものと同じ立体の目的物 **39** が単一のジアステレオマーとして得られた。このことから(チオ)尿素触媒による不斉 Mannich 反応、不斉ヒドラジノ化反応において ternary complex B を経る反応機構を支持する実験化学的データが得られた。

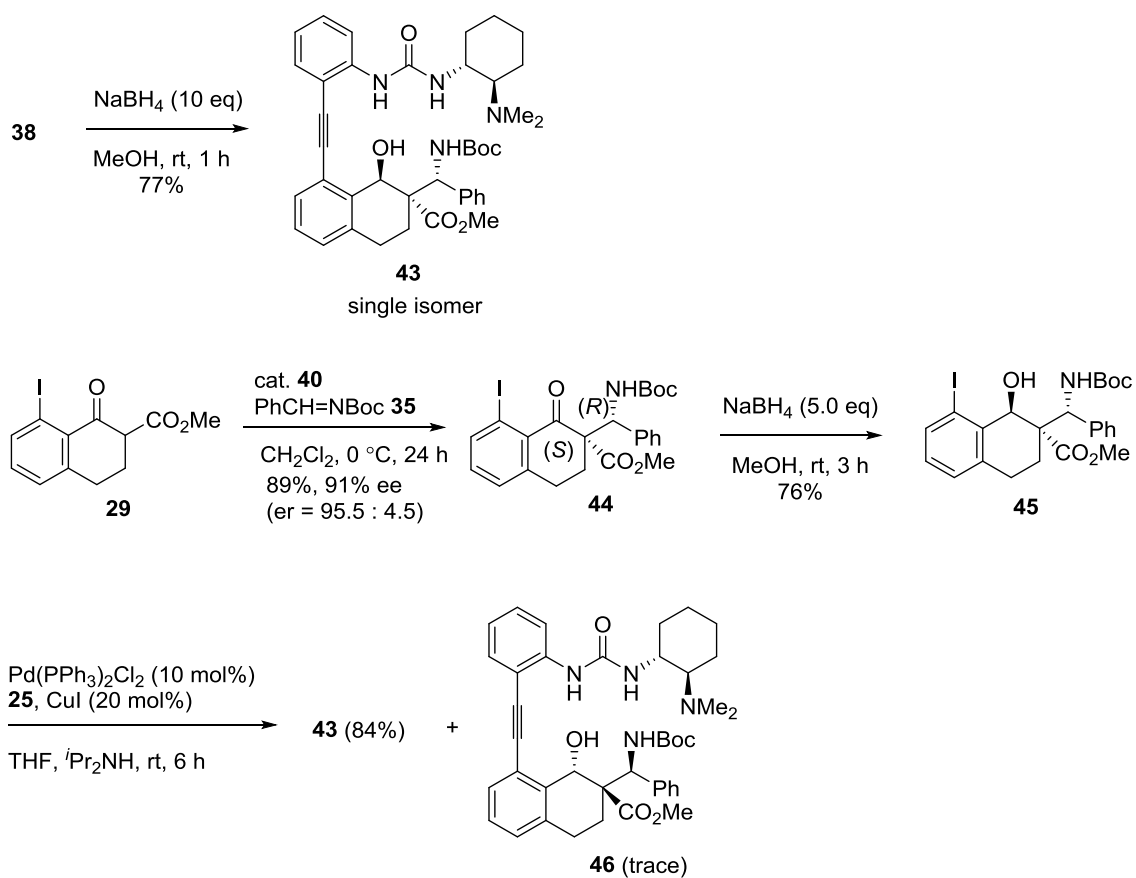


**Scheme 17.** The nucleophilic reactions of the binary-complex models **32** and **33**

**38**、**39** の立体配置は次のように決定した。便宜上 **39** の立体化学の決定から述べる。まずベンゾチアジアジン触媒 **40** による **29** の不斉ヒドラジノ化反応を行い光学活性なヒドラジノ化体 **41** を得た。残念ながらこの際 **41** のエナンチオ過剰率は 53%であったが立体化学の決定にはほとんど問題にならないので次に進むこととした。**29** の不斉ヒドラジノ化反応に対する触媒検討などの詳細については後述する。この類似反応のメジャー体は(*S*)体であることがすでに報告されている<sup>7e</sup>。**41** をアミノ尿素 **25** と菌頭カップリングによって連結したところ、**39** とそのジアステレオマー**42** の混合物が 76%収率、76:24 の比率で得られた。この比率は **41** のエナンチオマーの比率 76.5:23.5 とほぼ一致するので菌頭カップリングのメジャー体 **39** が **41** におけるメジャー体 (*S*)- **41** に由来すると考えられる。よって **39** のケトエステル部位の α 位の立体は *S* であると決定した。なおラセミの **41** を用いて菌頭カップリングを行うと 1:1 の比率で **39** と **42** が得られた。



**Scheme 18.** Determination of the absolute configuration of **39**



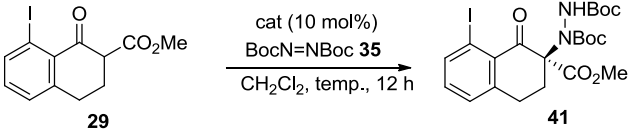
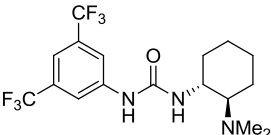
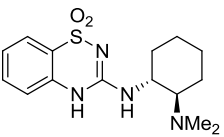
**Scheme 19.** Determination of the absolute configuration of **38**

次に **38** の立体化学決定法を述べる。**39** と同様の方法で立体化学を決定しようとしたが菌頭カップリング反応の際に逆 Mannich 反応が進行してしまい断念した。次に逆 Mannich 反応を防ぐために **39** のケトン部位を  $\text{NaBH}_4$  によってアルコールに還元したところ単一のジアステレオマーで還元体 **43** が得られた。次に **29** に対してベンゾチアジン触媒 **40** による不斉 Mannich 反応を行い 91% ee の **44** を得た。この類似反応のメジャー体は (2*S*,1'*R*) 体であることがすでに報告されている<sup>7h</sup>。次に **44** に対して  $\text{NaBH}_4$  でケ

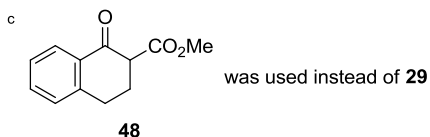
トン部位を還元したところ Re 面から還元が進行した **45** を単離することが出来た。**45** に対して菌頭カップリングを行うと 84%収率で得られた生成物の  $^1\text{H-NMR}$  などの機器データが **43** と一致し、そのジアステレオマーである **46** はほとんど得られなかった。このことから **39** の立体は  $2S,1'R$  であると決定した (Scheme 19)。

**29** の不斉ヒドラジノ化反応、不斉 Mannich 反応に対する触媒検討などの詳細について述べる。まずヒドラジノ化反応に触媒としてアミノ尿素 **47** を用いた場合、反応は速やかに進行するもののエナンチオ過剰率が 17%に終わった (Table 7, entry 1)。

**Table 7.** Optimization of asymmetric hydrazination of **29**.

entry	cat.	temp.	yield (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
				
1	 <b>47</b>	rt	97	17
2 <sup>c</sup>		rt	98	75
3	 <b>40</b>	rt	93	40
4		0 °C	98	53

<sup>a</sup> Isolated yield <sup>b</sup> Determined by chiral HPLC analysis

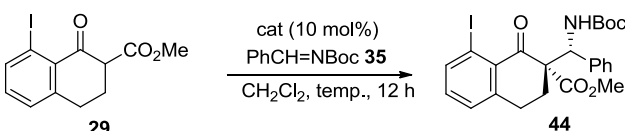
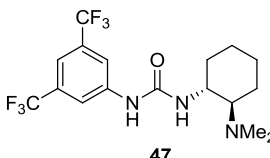
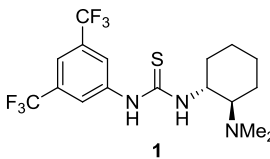
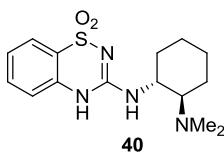


この原因を探るために **29** の代わりに **48** を用いたところエナンチオ過剰率は 75%であった (Table 7, entry 2)。このことから **29** の芳香環上のヨウ素が尿素部位とカルボニル部位の水素結合を阻害しているものと思われる。次にアミノベンゾチアジアジン **40** で反応を行ったところエナンチオ過剰率は 40%まで向上し、温度を 0 °C に下げることによってエナンチオ過剰率は 53% となった (Table 7, entries 3,4)。

不斉 Mannich 反応に触媒としてアミノ尿素 **47** を用いた場合、反応は速やかに進行し

エナンチオ過剰率は 73%であった(Table 8, entry 1)。アミノチオ尿素 **1** でも反応は速やかに進行しエナンチオ過剰率は 77%であった(Table 8, entry 2)。**47** と **1** の反応性、立体選択性が類似していることからアミノ尿素 **47** とアミノチオ尿素 **1** は同様の機構で反応が進行していると考えられる。最後に 0 °C でアミノベンゾチアジアジン **40** を用いることによりエナンチオ過剰率は 91% となった(Table 8, entry 3)。

**Table 8.** Optimization of asymmetric Mannich reaction of **29**

				
entry	cat.	temp.	yield (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	 <b>47</b>	rt	92	73
2	 <b>1</b>	rt	91	77
3	 <b>40</b>	0 °C	96	91

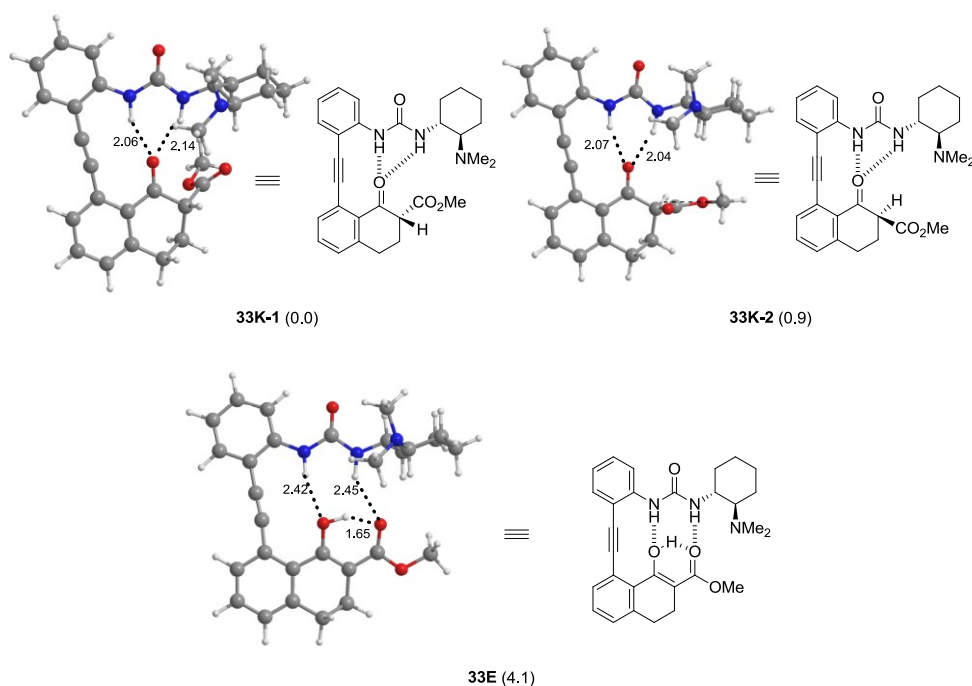
<sup>a</sup> Isolated yield <sup>b</sup> Determined by chiral HPLC analysis

## 第 5 項 機器データを基にした計算化学による **33** の Mannich 反応の機構解析

**33** といくつかの求電子剤と反応が速やかかつ高立体選択的に進行すること、そして **33** の類縁体である **31** や **32** の X 線結晶構造が得られたことからそのデータをもとになぜ **33** がアンモニウムエノラートを形成していなくても反応が進行するかを解明するためにも **33** と *N*-メトキシカルボニルイミンとの Mannich 反応の機構解析を行った。特別な記述がない限り立体構造の最適化は Gaussian09<sup>22</sup> を用いて B3LYP/6-31G\*<sup>23</sup> レベルで行い、

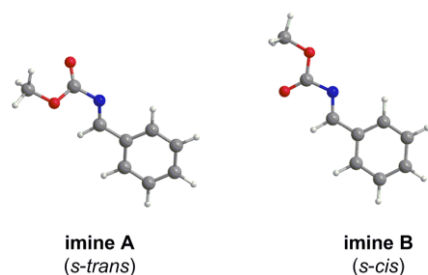


その後振動計算を同じレベルで行った。本論文中に記載の Gibbs 自由エネルギーはすべて 298.15K におけるものである。求めたすべての反応遷移状態については IRC 計算を行った。IRC 計算が失敗して前後の中間体に行き着かなかった場合は IRC 計算を終えるためにいき着いた構造から最適化計算をしたあと、求められた構造が反応前後の中間体であることを確認した。**33** の X 線結晶構造は得られなかったので DFT 計算によりケト型、エノール型における **33** の最安定構造を求めることにした。ケト型である **33K-1**、**33K-2**(**33K-1** のエピマー)、エノール型である **33E** の最安定構造を Figure 23 示す。



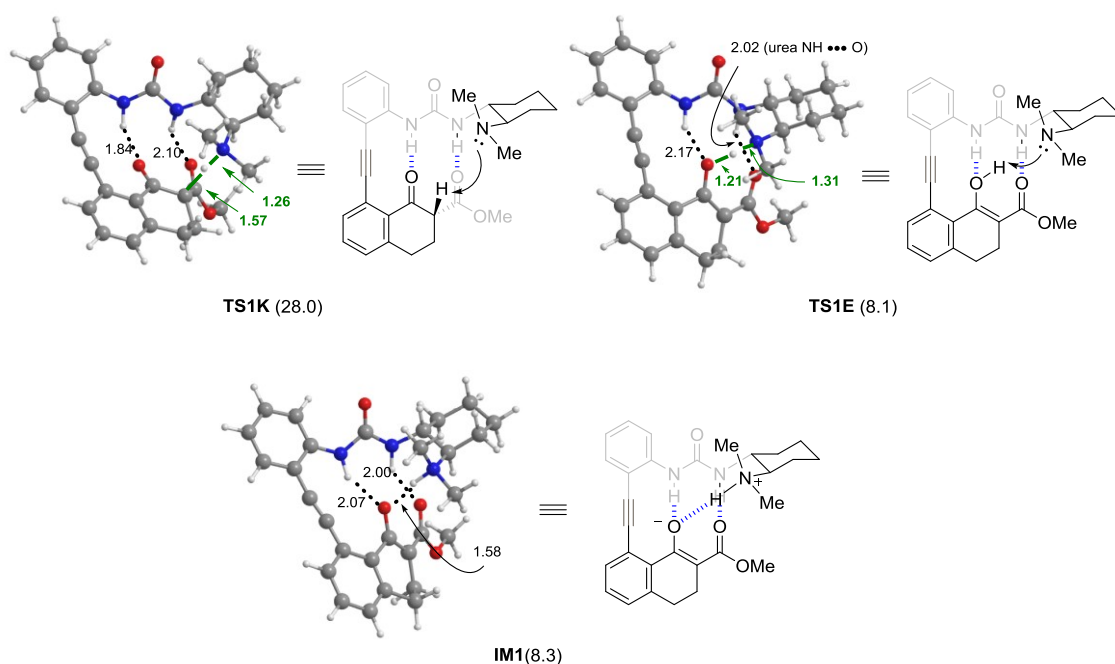
**Figure 23.** Optimized structures of **33**. Bond distances characteristic for H-bonds are given in angstroms. Relative Gibbs free energies (kcal/mol) are in parentheses.

**33K-2**、**33E** はそれぞれ **33K-1** よりも 0.9 kcal/mol、4.1 kcal/mol エネルギーが高かった。これは **33** の <sup>1</sup>H-NMR の結果とほとんど矛盾しない。次に著者はイミンの最安定構造を求めたところ 2 つの配座異性体の構造が得られた(imine A and imine B)(Figure 24)。imine B は imine A よりも 2.2 kcal/mol 安定であった。また imine A と imine B の配座変化の活性化エネルギーは 3.3 kcal/mol であるために imine A と imine B は平衡関係にあることがわかる。



**Figure 24 .** Optimized structures of the imine.

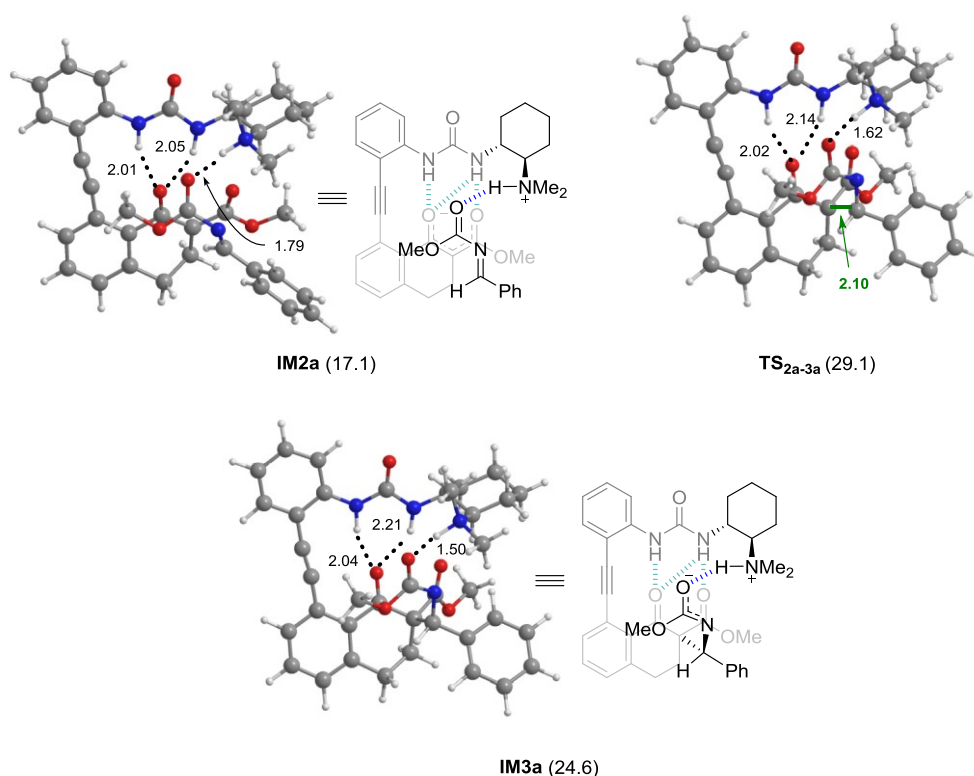
次に **33** が **32** の X 線結晶構造に似た構造を持つと思われるアンモニウム-エノラート **IM1** を形成するための **TS1**(脱プロトン化)を求めた。立体構造を Figure 25 に示す。**33K-1** から **IM1** を形成するための **TS1K** は非常にエネルギーが高く (28.0 kcal/mol)、室温で速やかに反応するのは困難と考えられる。一方で **33E** から **IM1** を形成するための **TS1E** は Gibbs 自由エネルギーが低くその相対 Gibbs 自由エネルギーは 8.1 kcal/mol であった。本反応が室温で速やかに反応することを鑑みれば、ケトエステルの脱プロトン化は **TS1E** を経て進行していると考えられる。また、**IM1** のエネルギーは 8.3kcal/mol であり、**33** はわずかに生成するエノラートから反応が進行していることが分かる。



**Figure 25 .** Optimized structures of **TS1K**, **TS1E**, and **IM1**.

次に C-C 結合形成の遷移状態を求めようとしたところ 2 つの経路が得られた。その経路とは **IM1** と imine A が反応する channel A (Figure 26)と **IM1** と imine B が反応する

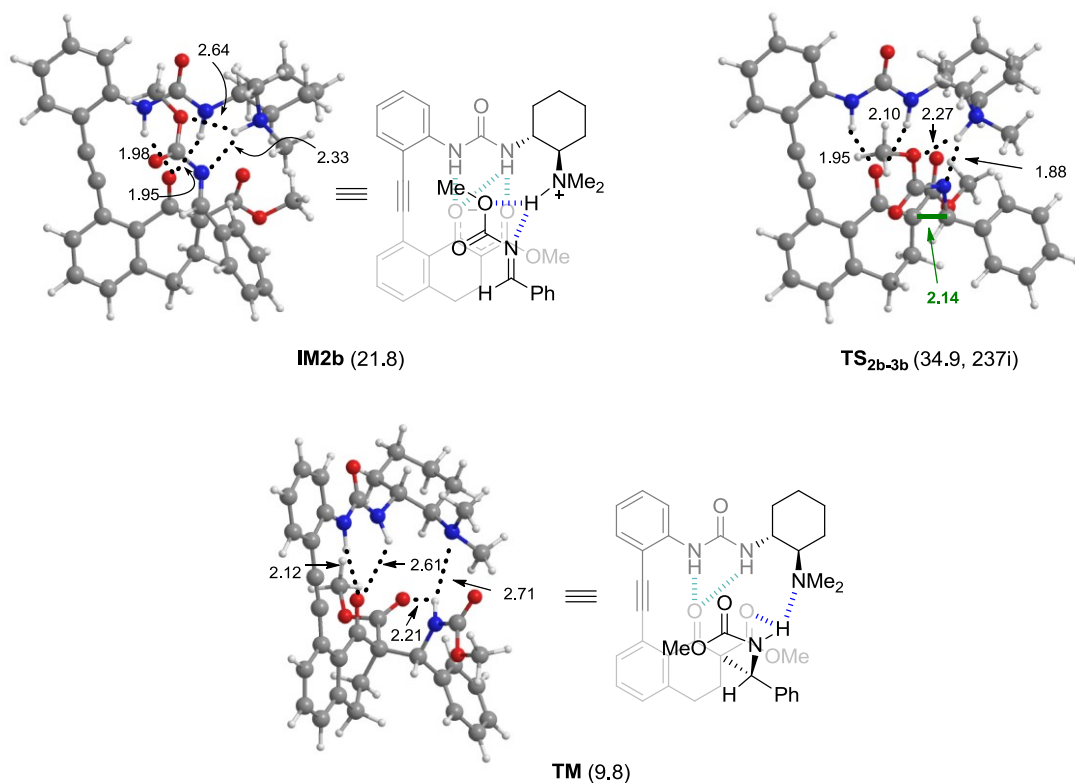
channel B(Figure 27)である。



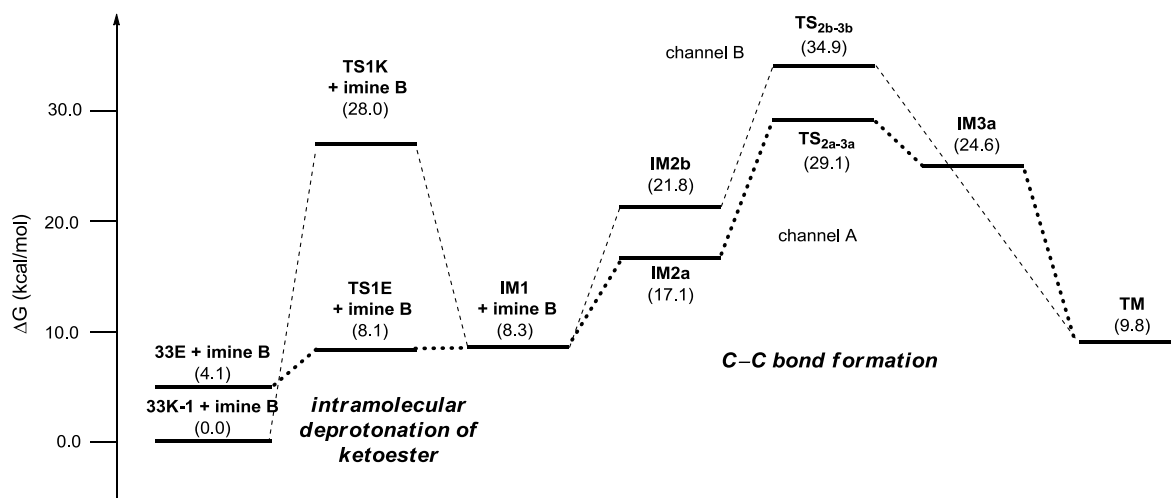
**Figure 26 .** Optimized structures in channel A.

channel A の中間体 **IM2a** は最安定構造においてイミンのカルボニル酸素のみがアンモニウムプロトンと水素結合しており、その水素結合長は 1.79 Å であった。一方で、channel B の中間体 **IM2b** は最安定構造においてイミンのカルボニル酸素とイミン窒素の両方がアンモニウムプロトンと水素結合しており、その水素結合長は **IM2a** におけるものよりも長かった。また **imine A** は **imine B** よりも Gibbs 自由エネルギーが高いにもかかわらず **IM2a** (17.1 kcal/mol) は **IM2b** (21.8 kcal/mol) よりも安定であった。次に 2 つの経路の C-C 結合形成における遷移状態 **TS<sub>2a-3a</sub>**、**TS<sub>2b-3b</sub>** の構造を求めた。2 つの遷移状態においてアンモニウムプロトンとイミンは水素結合したままだった。またどちらの遷移状態においても反応が進行するにつれ尿素とケトエステルの相互作用が弱まり、イミンとアンモニウムプロトンの相互作用が強まっているのが確認された。それは反応中にアニオンのケトエステルから電子不足なイミンへ電子移動が伴うためと考えられる。またそれぞれの相対自由エネルギーは **TS<sub>2a-3a</sub>** が 29.1 kcal/mol であり、**TS<sub>2b-3b</sub>** が 34.9 kcal/mol であったことから channel A を経て Mannich 反応は進むと考えられる。またこの **TS<sub>2a-3a</sub>** が律速段階及び立体決定段階であることが分かった。なお channel A では遷移

状態  $TS_{2a-3a}$  は中間体  $IM3a$  を経て Mannich 体  $TM$  を与えるが、channel B は遷移状態  $TS_{2b-3b}$  のあと中間体を経ずに Mannich 体  $TM$  を与える。

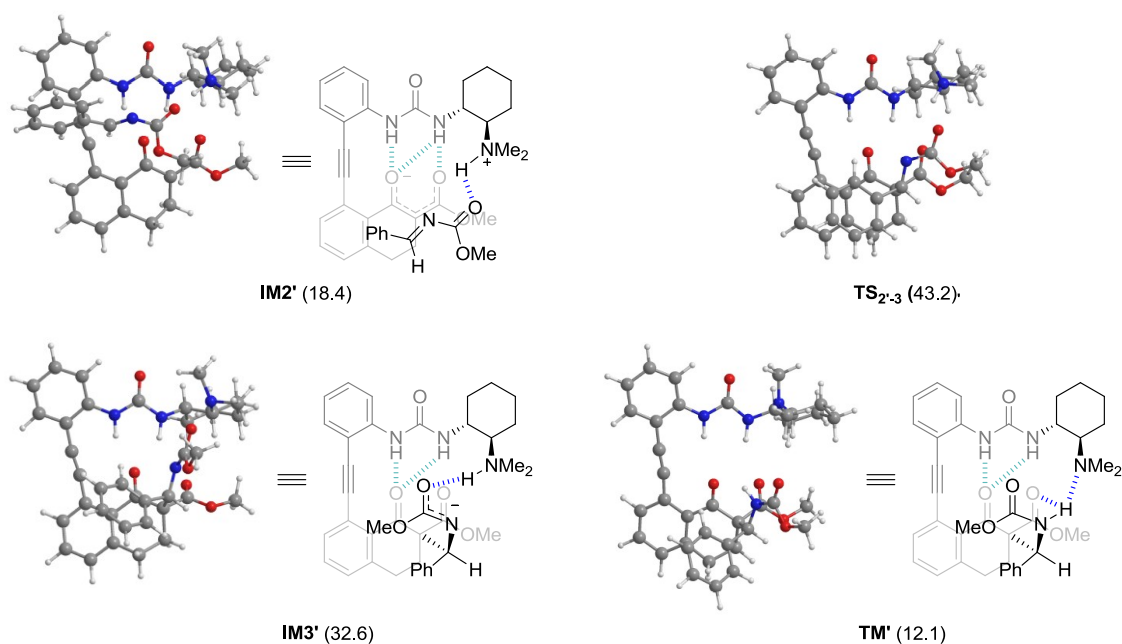


**Figure 27.** Optimized structures in channel B and of TM

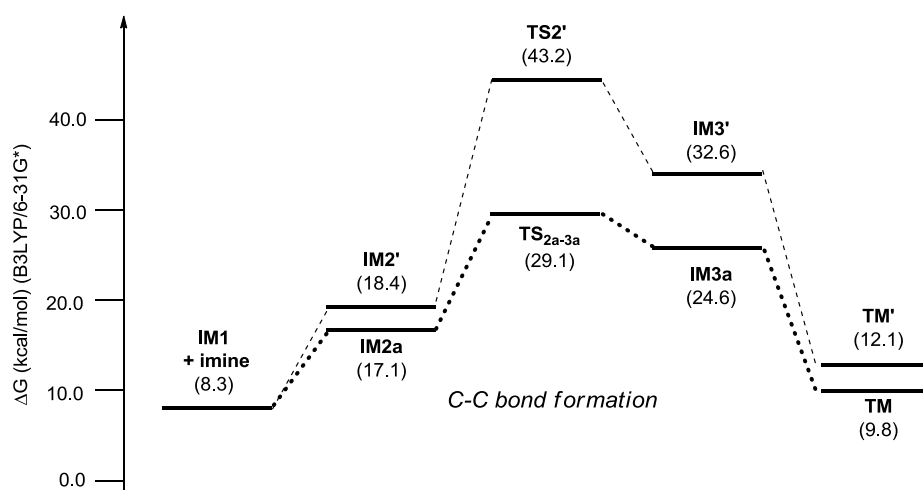


**Figure 28.** Energy profile for the Mannich reaction

Figure 28 にエネルギープロファイルを示す。生成物が出発物質よりも Gibbs 自由エネルギーが高いという矛盾が生じているがそれについては後述する。



**Figure 29.** Optimized structure in the reaction pathway affording the other diastereomer

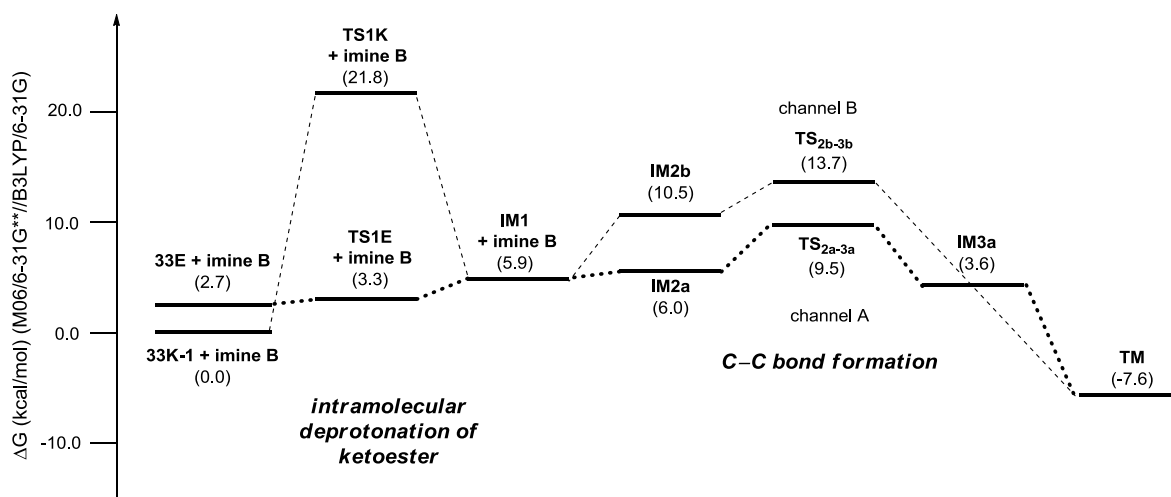


**Figure 30.** Energy profile for the reaction pathway affording the other diastereomer

また、ジアステレオマーを与える経路の中間体、遷移状態の構造を求め、エネルギープロファイルも求めた(Figure 29、Figure 30)。ジアステレオマーを与える経路においても channel A と同様に **IM2'**、**TS<sub>2'-3'</sub>**、**IM3'**、**TM'** と順に経て反応が進行する。律速段階である遷移状態 **TS<sub>2'-3'</sub>** の相対 Gibbs 自由エネルギーは 43.2 kcal/mol であり、**TS<sub>2a-3a</sub>** (29.1 kcal/mol) と比較して非常に高く、これは **33** の Mannich 反応は単一のジアステレオマーしか得られないという実験結果と一致する。

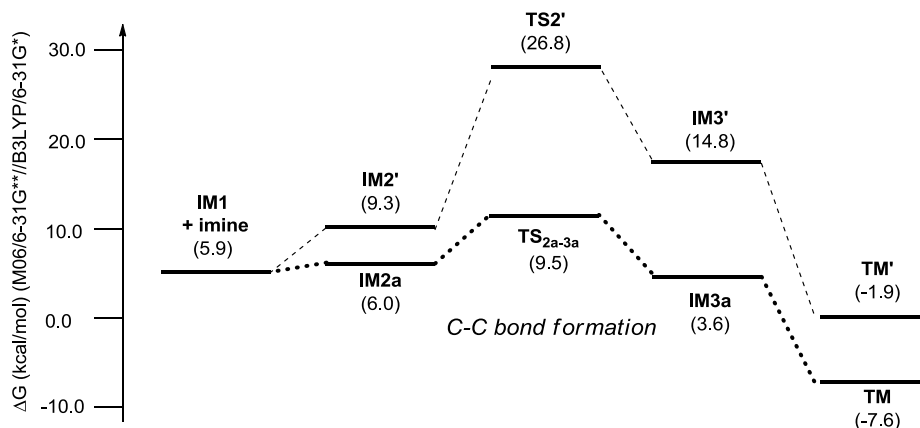
生成物が出発物質よりも Gibbs 自由エネルギーが高いという矛盾について述べる。今

回 DFT 計算のパラメーターとして汎用されている B3LYP を用いた。しかし、B3LYP は分散力の考慮が十分でないために共役付加反応などの計算においてこのような矛盾をきたすことがある<sup>24</sup>。そこで著者は B3LYP/6-31G\* で求めた最安定構造に対して M06/6-31G\*\*<sup>25</sup> というパラメーター・基底関数を用いて一点計算で  $\Delta E$  を求めて B3LYP/6-31G\* で求めた Thermal correction to Gibbs Free Energy を用いて  $\Delta G$  を算出した。その結果をまとめたエネルギープロファイルを Figure 31、Figure 32 に示す。



**Figure 31.** Energy profile for the Mannich reaction

予想通りパラメーターを M06/6-31G\*\* に変更することで前述した矛盾はなくなり、目的物が原料よりも 7.6 kcal/mol 安定となった。また律速段階(TS<sub>2a-3a</sub>)の活性化エネルギーが 9.5kcal となり、10 分以内で反応が終了するという実験結果に則した値となった。しかしながら、TS2 が律速段階だということや channel A が channel B よりも有利であること、ジアステレオマーを与える TS2' は TS<sub>2a-3a</sub> と比べて非常にエネルギーが高いことなどの重要な結果は B3LYP/6-31G\* と比較して変わらなかった。



**Figure 32.** Energy profile for the reaction pathway affording the other diastereomer

## 第 6 項 結論

著者はジアリールアセチレン構造によって連結した触媒—基質複合体モデルを合成し、 $^1\text{H-NMR}$  や X 線結晶構造解析によりその詳細な 3 次元構造を明らかとした。その複合体モデルによって通常では結合定数が小さすぎて観測することの出来ないチオ尿素触媒反応の中間体の構造を知ることが出来た。X 線結晶構造解析での分子内水素結合の様式について、ケト型の複合体モデル **30** と **31** では尿素部位の 2 つの NH プロトンがアルキン側の一つのカルボニル酸素と水素結合を形成しており、もう一つのカルボニル酸素は水素結合に関与していなかった。一方でアミン部位を持つ **32** では分子内のアミン部位によるジケトン部位の脱プロトン化が起こり、アンモニウム—エノラートになっていた。この際アンモニウムプロトンは 2 つのカルボニル酸素と水素結合を形成していたが、予想外にも一見空間的に遠いように見えるアルキン側のカルボニル酸素とより強く水素結合していた。また複合体モデル **33** に対して数種類の求電子剤を作用させたところ反応は速やかに進行し単一のジアステレオマーが得られた。

次に、触媒—基質複合体モデルから得られた機器データをもとに計算化学による Mannich 反応の機構解析を行った。そこから得られた結果をまとめると次のようになる。

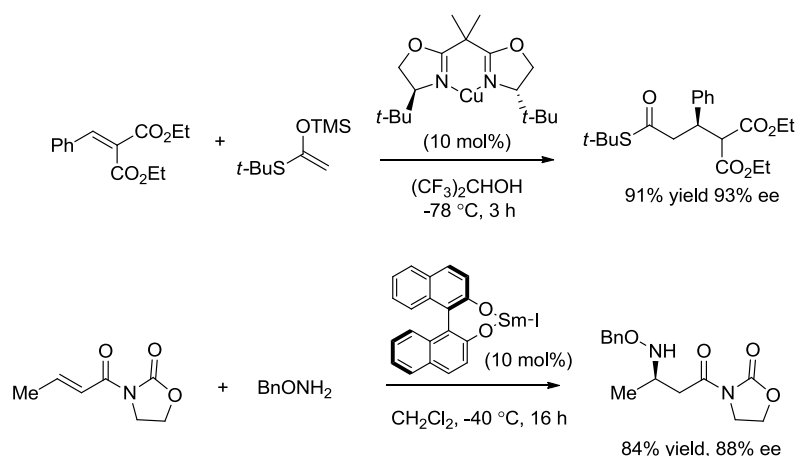
(i) ケトエステルの  $\alpha$  位の脱プロトン化はケト型ではなくエノール型から進行する。(ii) C-C 結合形成において、イミンのコンフォメーションは imine A の配座をとる。(iii) 律速段階は C-C 結合形成の段階である。(iv) アンモニウム—エノラート(**IM1**)はイミンの Re 面からしか近づけないために単一のジアステレオマーとして Mannich 体が得られる。

これらの結果は少なくとも今回行った反応においては Pápai らが提唱した反応中間体 ternary complex B を経て反応が進行していることを強く支持している。

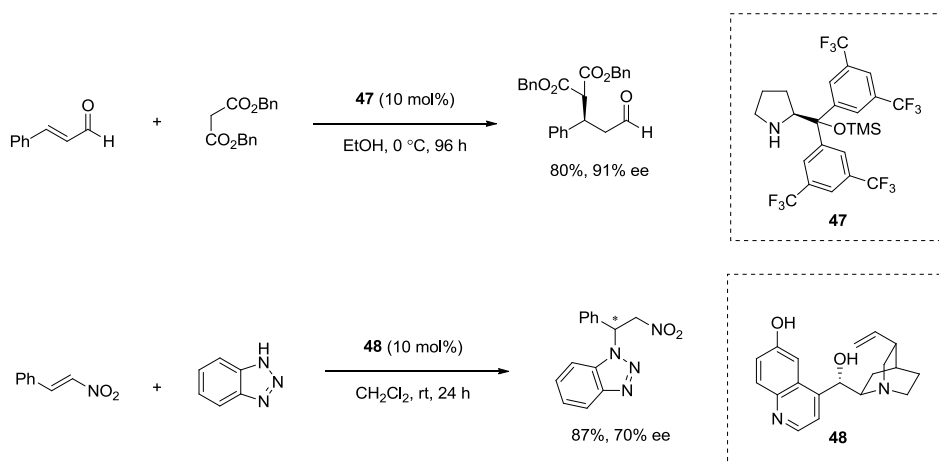
### 第3章 有機ボロン酸を用いた $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸の分子内マイケル付加反応の開発

#### 第1節 アミノボロン酸を用いた分子内マイケル付加反応の開発

触媒的不斉マイケル付加反応はアキラルな化合物からキラルな化合物を合成する手法としてその重要性から多くの研究者の注目の的となっている<sup>27, 28, 29</sup>。この分野においては金属触媒による反応が多く報告されており、例えば Evans らはキラル銅触媒を用いたアルキリデンマロネートへのシリルケテンアセタールの不斉マイケル付加を高収率、高エナンチオ選択性で達成している<sup>30</sup>。また、Collins らはキラルサマリウム触媒を用いた $\alpha,\beta$ -不飽和イミドへの不斉アザマイケル付加反応を報告している<sup>31</sup>。

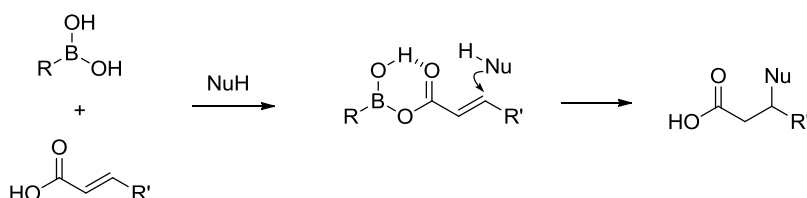


2000 年以降は金属触媒に加えて、有機触媒による触媒的不斉マイケル付加反応の報告が多くなされた。たとえば Jørgensen らはプロリン型触媒 **47** を用いて活性メチレンの $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドへの不斉マイケル付加反応を報告した<sup>32</sup>。また、Wang らはシンコナアルカロイド **48** がベンゾトリアゾールのニトロオレフィンへの不斉マイケル付加を触媒することを見出している<sup>33</sup>。





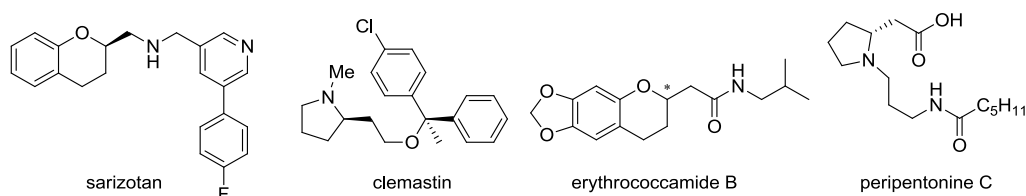
例で挙げたように、これまで報告されている触媒的不斉マイケル付加においてマイケル受容体としてよく用いられているのは $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒド<sup>34</sup>、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン<sup>35</sup>、 $\alpha,\beta$ -不飽和イミド<sup>36</sup>、ニトロオレフィン<sup>37</sup>などの比較的マイケル受容体能の高いものである。それらよりも活性が低い $\alpha,\beta$ -不飽和エステル<sup>38</sup>、 $\alpha,\beta$ -不飽和アミド<sup>39</sup>などはその反応例は少ない。さらに $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸にいたっては著者の知る限り全くと言ってよいほどその報告例はない。しかしながらカルボン酸は様々な誘導体や官能基に変換可能であり、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸において触媒的不斉マイケル付加を開発することは非常に有用であるといえる。本節ではその足がかりとしてアミノボロン酸を用いた分子内マイケル付加反応の開発を行った。第1章第2節で述べたように有機ボロン酸は $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸のLUMOエネルギー下げることが可能だと示唆されている。よってボロン酸によって活性化された $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸に適当な求核剤を加えればマイケル付加反応が進行するのではないかと考え研究に着手した。



まず、著者はアミド化が進行しないような基質において分子内アザマイケル付加の検討をした。カルボン酸とアミンの縮合反応においてよく用いられているボロン酸触媒を中心に種々条件を検討したところアセトニトリル中アミノボロン酸を用いることで分子内アザマイケル付加が進行した。本反応においてはそのアミノ基は必須であった。また溶媒については、アセトニトリル中において顕著な正の溶媒効果が見られた。次に本反応の器質適用性について検討した。まずは窒素原子上の置換基の検討を行った。メタンスルホニル基(Ms)、トルエンスルホニル基(Ts)、トリフルオロメタンスルホニル基(Tf)、パラノシル基(*p*-Ns)を試したところ、どの置換基においても高収率で対応するピロリジン誘導体を得ることに成功した。しかしながら反応性に差が見られ、その順番は反応性が高いほうから Tf > *p*-Ns > Ts > Ms であった。アミノ部位の酸性度が高くなるほど反応性が向上していることから本反応の律速段階はボロン酸とカルボン酸とが複合体を形成する段階ではなく、窒素上での脱プロトン化もしくはマイケル付加の段階であることが示唆された。また本反応は、オキサマイケル付加にも適用可能であった。

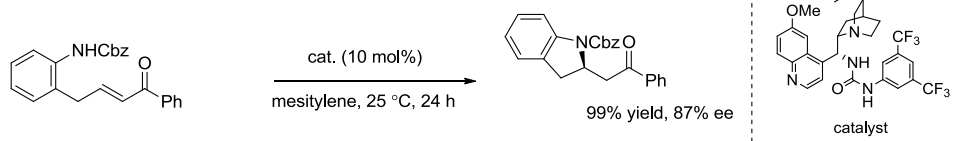
## 第2節 有機ボロン酸とキラルアミンを用いた不斉触媒反応への展開

不斉炭素を含む複素環は多くの天然物、薬理活性物質に含まれる構造であり、その効率的な合成法は合成有機化学上、非常に重要な課題の一つである。

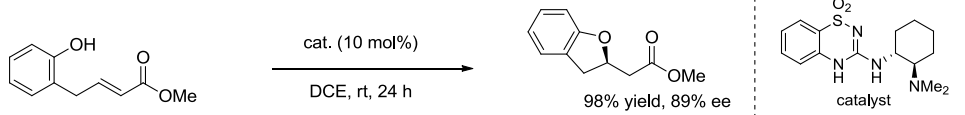


その合成法の一つに不斉分子内ヘテロマイケル付加反応がある。近年、その取り扱いやすさなどを背景に有機触媒による不斉分子内ヘテロマイケル付加反応の開発が行われており<sup>40,41</sup>、例えば松原らはアミノ尿素触媒を用いた $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸に対するアザマイケル付加反応を開発している<sup>40d</sup>。また、マイケル受容体能の低い $\alpha,\beta$ -不飽和エステルやアミドにおいてはその報告例は少ないもののアミノベンゾチアジアジン触媒による不斉オキサマイケル付加反応が報告されている<sup>41e</sup>。

$\alpha,\beta$ -unsaturated ketone



$\alpha,\beta$ -unsaturated ester (amide)



しかしながらこの反応においては高収率、高エナンチオ選択的に目的物を得ているものの、その反応性、選択性はエステルやアミド置換基に依存する。そのため、そのようなキラルなエステルやアミドを得るには $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸に直接的に不斉マイケル付加させ、それぞれ必要なエステルやアミドなどに変換するほうがより効率的で多様性を指向した方法といえる。そこで著者は本節では $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸の不斉分子内ヘテロマイケル付加反応の開発を目的として研究を行うこととした。しかしながら $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸に対する触媒的不斉分子内マイケル付加の報告例はない。

著者は目的のための戦略として以下のように考えた。これまで述べてきたように有機ボロン酸はカルボン酸と活性な中間体であるアシロキシボロン酸を形成している。この触媒的に生成する活性中間体をキラルなアミノチオ尿素などの触媒でさらに活性化す

れば、第2章で述べたように水素結合ドナーが脱プロトン化された求核剤を活性化し、生じたアンモニウムが求電子部位であるカルボニル基に水素結合することによって不斉マイケル付加が進行するのではないかと考え、研究に着手した。

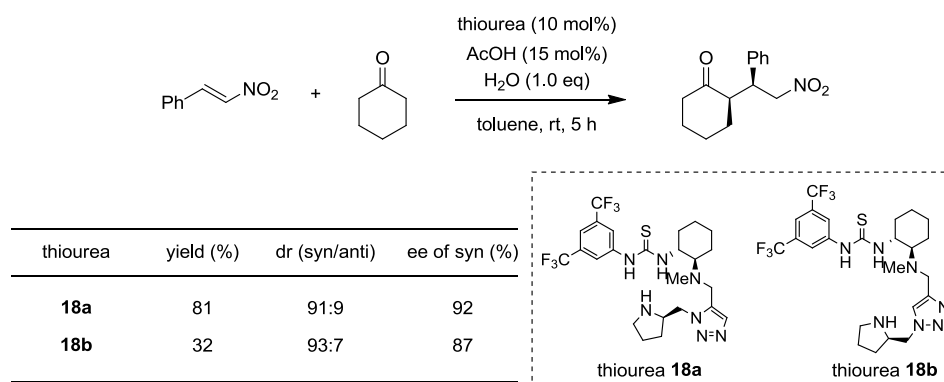
また第1章第2節で述べたようにボロン酸はカルボン酸に対する種々の変換反応を触媒することが知られている<sup>9</sup>。そのため本反応が開発できればマイケル付加後にワンポットで様々な官能基へ変換することも期待できる。

分子内マイケル付加前駆体に対してボロン酸触媒とキラルな水素供与型触媒を用いて種々条件検討を行ったところ、電子不足なアリールボロン酸とキラルチオ尿素触媒を用いると高収率、高エナンチオ選択的に反応が進行した。

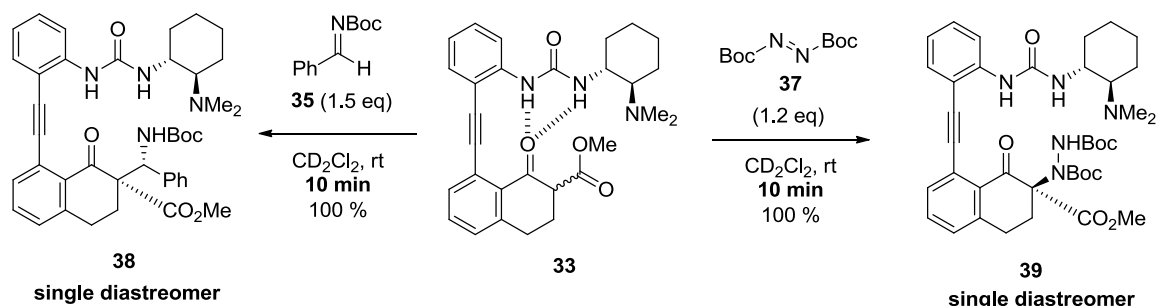
これにより著者はアキラルなボロン酸とキラルなアミノチオ尿素との2元触媒を用いることによって著者の知る限り初の $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸の触媒的不斉分子内マイケル付加を開発した。また本反応は不斉マイケル付加後にワンポットでアミド化を行うことも可能であった。

## 第4章 総括

著者は従来のアミノチオ尿素では触媒出来ないシクロヘキサノンのニトロオレフィンへの不斉マイケル付加の開発を目的にトリアゾールをリンカーとしてピロリジン部位を修飾したチオ尿素触媒を合成した。そして反応へと応用し高い収率高いエナンチオ選択性の不斉マイケル付加を開発した。この際ピロリジンの配向が異なる2種のチオ尿素触媒において反応速度に差が見られ、機能性官能基の配座を適切に固定することは非常に重要であることを明らかとした。



また、チオ尿素触媒反応の詳細な機構解明を目的にジアリールアルキン構造で配座を固定した触媒-基質複合体モデルの合成をした。(チオ)尿素と求核剤であるジカルボニル化合物との詳細な水素結合様式を明らかとし、その結合様式はジカルボニル基の状態によって違いが見られた。また複合体モデルに対して数種類の求電子剤を作用させたところ反応は速やかに進行し単一のジアステレオマーが得られ、Route B を強く支持する実験化学データを得た。次に、触媒-基質複合体モデルから得られた機器データをもとに計算化学による Mannich 反応の機構解析を行い実験化学に則した反応機構解明を行った。



次に著者は酸塩基複合型触媒であるアミノボロン酸触媒を用いて通常マイケル付加に対しては活性が非常に低い  $\alpha$   $\beta$  不飽和カルボン酸の直接的な触媒的分子内ヘテロマ

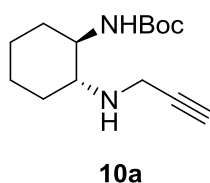
イケル付加を達成した。

そして、アキラルなボロン酸とキラルなアミノチオ尿素との 2 元触媒により著者の知る限り初の  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボン酸の触媒的不斉分子内マイケル付加を開発した。この反応においてボロン酸とアミノチオ尿素は共存可能であり、また系内にカルボン酸とアミンという相互作用して不活性化してしまうようなものがあっても条件を選べば反応は問題なく進行した。本研究がボロン酸とアミノチオ尿素との 2 元触媒系を確立する上での足がかりとなることを願う。

## 実験項

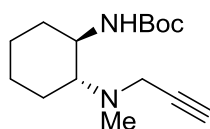
**General:** All non-aqueous reactions were carried out under a positive atmosphere of argon in dried glassware unless otherwise noted. Solvents and materials were obtained from commercial suppliers and used without further purification. Column chromatography was performed on Cica silica gel 60 (230–400 mesh) or Fuji Silysia silica gel (NH, 100–200 mesh), gel permeation chromatography was performed with LC-9201 and flash column chromatography was performed on Cica silica gel 60 (spherical/40–100  $\mu\text{m}$ ). Reactions and chromatography fractions were analyzed employing pre-coated silica gel plate (Merck Silica Gel 60 F<sub>254</sub>). All melting points were measured on BÜCHI M-565 melting point apparatus and are uncorrected. IR spectra were measured on JASCO FT/IR-4100. Unless otherwise noted, NMR spectra were obtained in  $\text{CDCl}_3$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 or 400 MHz) spectra were recorded with JEOL ECP-500 or ECS-400 spectrometers and chemical shifts are reported in  $\delta$  (ppm) relative to TMS (in  $\text{CDCl}_3$ ) as internal standard.  $^{13}\text{C}$  NMR (126 or 100 MHz) spectra were also recorded using JEOL ECP-500 or ECS-400 spectrometers and referenced to the residual  $\text{CHCl}_3$  signal.  $^1\text{H}$  NMR multiplicities are reported as follows: br = broad; m = multiplet; s = singlet; d = doublet; t = triplet; q = quartet; sep = septet. Low-resolution mass spectra were recorded on a JMS-HX/HX 110A or MS700 mass spectrometer. High-resolution mass spectra were obtained on a JMS-HX/MS700 (FAB) or a Shimadzu LCMS-IT-TOF fitted with an ESI. Optical rotations were recorded on a JASCO P-2200 polarimeter with a path length of 1 cm; concentrations are quoted in grams per 100 mL.  $[\alpha]_{\text{D}}$  values are measured in  $10^{-1} \text{ deg cm}^2\text{g}^{-1}$ . Enantiomeric excess was determined by high performance liquid chromatography (HPLC) analyses. Unless otherwise noted, all materials and solvent were purchased from Tokyo Kasei Co., Aldrich Inc., and other commercial suppliers and were used without purification. All non-commercially available substrates were prepared according to the literature procedure as indicated below.

### Chapter 2-1



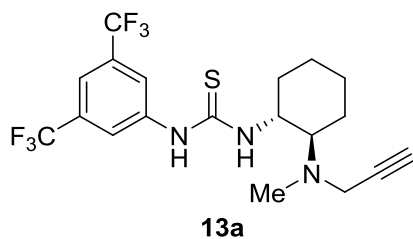
***tert*-Butyl (1*R*,2*R*)-2-(Prop-2-ynylamino)cyclohexylcarbamate (10a)** To a stirred mixture of **2**

(1.50 g, 7.0 mmol) and  $K_2CO_3$  (1.03 g, 8.4 mmol) in MeCN (30 mL) at room temperature, propargyl bromide (832 mg, 7.0 mmol) in MeCN (40 mL) was added. After being stirred at room temperature for 3 h, the mixture was quenched with water (20 mL) and extracted with  $CHCl_3$  (100 mL  $\times$  3). The extracts were dried over  $Na_2SO_4$ , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane : EtOAc = 1:1) to afford **10a** (1.24 g, 70%): colorless crystals; mp 109–110 °C (EtOAc : hexane);  $[\alpha]_D^{24}$  –18.3 (*c* 0.94,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.46 (br, 1H), 3.52 (dd,  $J$  = 17.6, 2.4 Hz, 1H), 3.39 (dd,  $J$  = 17.6, 2.4 Hz, 1H), 3.32 (br, 1H), 2.45 (ddd,  $J$  = 10.4, 10.4, 6.0 Hz, 1H), 2.20 (dd,  $J$  = 2.4, 2.4 Hz, 1H), 2.04–2.06 (m, 1H), 2.05 (br, 1H), 1.66–1.73 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.04–1.42 (m, 4H) ppm;  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  155.9, 82.6, 79.4, 71.0, 59.3, 54.4, 35.3, 32.9, 31.1, 28.4, 24.8, 24.3 ppm; IR (ATR) 3349, 3313, 3251, 2973, 2935, 2859, 1718, 1679, 1519  $cm^{-1}$ ; MS (FAB) 253 ( $MH^+$ , 100); Anal. Calcd. for  $C_{14}H_{24}N_2O_2$ : C, 66.63; H, 9.59; N, 11.10; found; C, 66.66; H, 9.73; N, 10.94.



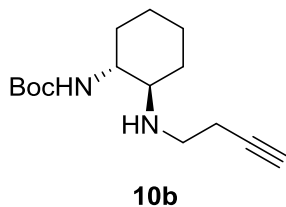
**11a**

**tert-Butyl (1R,2R)-2-[Methyl-(prop-2-ynyl)amino]cyclohexylcarbamate (11a)** To a stirred mixture of **10a** (1.10 g, 4.4 mmol) in MeCN (30 mL) at room temperature, 37% *aq* HCHO (707 mg, 8.7 mmol) was added. After the mixture was stirred at room temperature for 15 min and 45 min,  $NaBH_3CN$  (274 mg, 4.4 mmol) and AcOH (9 mL), respectively, were added. After being stirred at the same temperature for 4 h, the mixture was quenched with 1N *aq.* NaOH (150 mL) and extracted with  $CHCl_3$  (150 mL  $\times$  3). The extracts were dried over  $Na_2SO_4$ , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane : EtOAc = 8 : 1) to afford **11a** (1.08 g, 93%): colorless oil;  $[\alpha]_D^{24}$  –41.9 (*c* 1.1,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.09 (br, 1H), 3.35 (t,  $J$  = 2.8 Hz, 2H), 3.21–3.30 (m, 1H), 2.40–2.46 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (t,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 1.89–1.92 (m, 1H), 1.75–1.78 (m, 1H), 1.63–1.66 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.05–1.29 (m, 4H) ppm;  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  156.2, 81.4, 78.9, 72.2, 65.1, 51.9, 42.7, 36.1, 33.2, 28.5, 25.3, 24.5, 23.3 ppm; IR (ATR) 3311, 1694, 1484  $cm^{-1}$ ; MS (FAB) 267 ( $MH^+$ , 84), 211 (100); Anal. Calcd. for  $C_{15}H_{26}N_2O_2$ : C, 67.63; H, 9.84; N, 10.52; found; C, 67.40; H, 10.11; N, 10.44.



**1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-(1*R*,2*R*)-2-[[methyl(prop-2-ynyl)amino]cyclohexyl]**

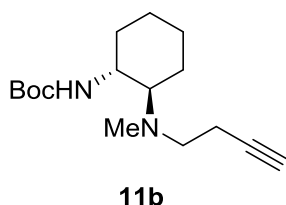
**thiourea (13a)** To a stirred mixture of **11a** (100 mg, 0.38 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) at room temperature, TFA (1 mL) was added. After being stirred at the same temperature for 3 h, the mixture was basified with 3 N NaOH *aq.* (5 mL) and extracted with CHCl<sub>3</sub> (5 mL × 3). The extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. A mixture of the resulting crude product and 3,5-bis(trifluoromethyl)-phenylisothiocyanate (82 mg, 0.30 mmol) in THF (1.5 mL) was stirred at room temperature for 11 h. After concentration *in vacuo*, the mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane : EtOAc : NEt<sub>3</sub> = 150 : 50 : 1) to afford **13a** (112 mg, 78% in two steps): pale yellow oil; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> −17.5 (*c* 1.2, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.47 (br, 1H),  $\delta$  8.28 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (br, 1H), 4.25 (br, 1H), 3.44 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 2.77–2.84 (m, 1H), 2.64 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.45–2.48 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.04–2.06 (m, 1H), 1.78–1.82 (m, 1H), 1.67–1.70 (m, 1H), 1.18–1.43 (m, 4H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): 181.1, 142.7, 132.1 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 33.7 Hz), 124.3 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 273 Hz), 123.0, 117.2, 82.0, 73.8, 66.0, 56.4, 43.0, 36.5, 32.9, 25.9, 25.4, 24.2 ppm; IR (ATR) 3309, 2937, 1531, 1467 cm<sup>−1</sup>; MS (FAB) 438 (MH<sup>+</sup>, 100); HRMS (FAB) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 438.1439, found 438.1432.



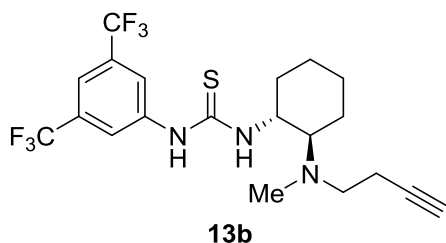
**tert-Butyl (1*R*,2*R*)-2-(But-3-ynylamino)cyclohexylcarbamate (10b)** colorless crystals; mp 89–90 °C (EtOAc : hexane); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> −30.5 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.60 (br, 1H), 3.22 (br, 1H), 2.84–2.90 (m, 2H), 2.66–2.72 (m, 1H), 2.33–2.40 (m, 2H), 2.23–2.30 (m, 1H), 2.09 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.98–2.03 (m, 1H), 1.98 (dd, *J* = 2.4, 2.4 Hz, 1H), 1.65–1.72



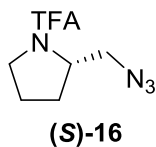
(m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.12–1.32 (s, 4H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.9, 82.6, 79.2, 69.5, 60.5, 54.4, 44.7, 32.8, 31.6, 28.4, 24.8, 24.6, 19.9 ppm; IR (ATR) 3280, 2933, 2857, 1708, 1525  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (FAB) 267 ( $\text{MH}^+$ , 100); Anal. Calcd. For  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 67.63; H, 9.84; N, 10.52; found; C, 67.36; H, 9.74; N, 10.35.



**tert-Butyl (1R,2R)-2-[But-3-ynyl(methyl)amino]cyclohexylcarbamate (11b)** colorless crystals; mp 60–61 °C (EtOAc : hexane);  $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$  –37.7 (*c* 1.6,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.45 (br, 1H), 3.15–3.23 (m, 1H), 2.65–2.70 (m, 1H), 2.47–2.54 (m, 2H), 2.29–2.33 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.98 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.59–1.78 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.03–1.26 (m, 4H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.4, 83.0, 78.6, 69.1, 66.4, 52.0, 36.1, 33.1, 28.5, 25.5, 24.5, 23.0, 18.6 ppm; IR (ATR) 3383, 2974, 2929, 2857, 2361, 1707, 1483  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (FAB) 281 ( $\text{MH}^+$ , 100); Anal. Calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 68.53; H, 10.06; N, 9.99; found; C, 68.38; H, 10.34; N, 9.78.



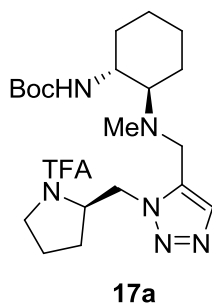
**1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-(1R,2R)-3-[2-[but-3-ynyl(methyl)amino]cyclohexyl]thiourea (13b)** white amorphous;  $[\alpha]_{\text{D}}^{27}$  –20.2 (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, acetone-*d*6)  $\delta$  9.34 (br, 1H),  $\delta$  8.28(s, 2H), 7.66 (s 1H), 7.47 (br, 1H), 4.18 (br, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.48–2.55 (m, 2H), 2.23–2.32 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.03 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.90–1.94 (m, 1H), 1.77–1.80 (m, 1H), 1.63–1.67 (m, 1H), 1.13–1.32 (m, 4H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, acetone-*d*6)  $\delta$  181.3, 142.8, 132.1 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 27.7 Hz), 126.5 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 270 Hz), 123.1, 117.2, 83.6, 70.4, 66.9, 56.4, 52.6, 37.5, 33.0, 25.4, 23.9, 19.2 ppm; IR (ATR) 3195, 3047, 2935, 1530, 1467  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (FAB) 452 ( $\text{MH}^+$ , 100); Anal. Calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{N}_3\text{S}$ : C, 53.27; H, 5.13; N, 9.37; found; C, 53.25; H, 5.15; N, 9.31.



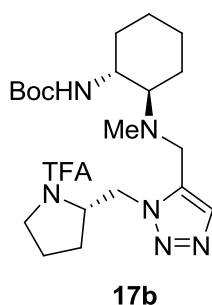
**(S)-1-[2-(Azidomethyl)-1-pyrrolidinyl]-2,2,2-trifluoroethanone [(S)-16]** To a mixture of (S)-15 (1.25 g, 6.3 mmol), NEt<sub>3</sub> (0.77 g, 7.6 mmol) and DMAP (77 mg, 0.63 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), TsCl (1.45 g, 7.6 mmol) was added at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 3 h. The mixture was diluted with EtOAc (100 mL), and then washed with sat. aq NaHCO<sub>3</sub> (50 mL × 2) and brine (50 mL). The extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo* to give the corresponding tosylate. The crude tosylate was added to a mixture of NaN<sub>3</sub> (1.03 g, 15.9 mmol) and NaI (190 mg, 1.3 mmol) in DMSO-1,4-dioxane (1:3 v/v, 30 mL) at room temperature. The mixture was stirred at 80 °C for 24 h. After addition of water (50 mL), the mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (50 mL × 3). The organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (50 mL × 2) and brine (50 mL). The extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane : EtOAc = 7 : 1) to afford (S)-16 (1.02 g, 73%): colorless oil; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> -97.7 (*c* 2.3, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.26–4.28 (m, 1H), 3.75 (dd, *J* = 12.4, 8.8 Hz, 1H), 3.63– 3.72 (m, 2H), 3.48 (dd, 12.4, 2.8 Hz, 1H), 1.94–2.12 (m, 4H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.0 (q, *J* = 37.8 Hz), 113.8 (q, *J* = 282 Hz), 58.3, 51.3, 47.5, 27.3, 24.5 ppm; IR (ATR) 2983, 2101, 1685 cm<sup>-1</sup>; MS (FAB) 223(MH<sup>+</sup>, 8), 154 (100); Anal. Calcd. for C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O: C, 37.84; H, 4.08; N, 10.52; found C, 37.68; H, 4.00; N, 25.44

### General Procedure for Ru-Catalyzed Huisgen Reactions

To a solution of [Cp\*RuCl]<sub>4</sub> (2.5 mol%) in DMF, **5** (1.0 eq) and azide (1.0 eq) were successively added at room temperature. The mixture was heated to 110 °C under microwave irradiation with stirring for 20 min. The reaction mixture was diluted with EtOAc and brine, and then extracted with EtOAc twice and washed with brine three times. The extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography.

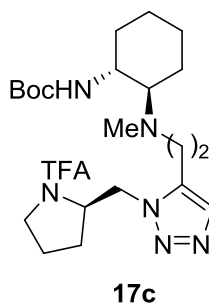


**[(1*R*,2*R*)-2-[Methyl[[1-[(*R*)-1-(2,2,2-trifluoroacetyl)pyrrolidin-2-yl]methyl]-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl]methyl]amino]cyclohexyl]carbamate (17a)** pale brown amorphous solid;  $[\alpha]_D^{26}$   $-12.3$  ( $c$  0.92,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$  7.53 (s, 1H), 5.70 (br, 1H), 4.68 (br, 3H), 3.75 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 3.73 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 3.72 (br, 2H), 3.46 (br, 1H), 2.75–2.78 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.88–2.00 (m, 2H), 1.77–1.81 (m, 1H), 1.62–1.66 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.10–1.38 (m, 4H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$  156.7 (q,  $J = 37.2$  Hz), 156.3, 136.1, 134.9, 117.3 (q,  $J = 289$  Hz), 78.2, 67.6, 59.4, 51.9, 48.2, 48.2, 35.0, 34.7, 28.7, 28.6, 27.2, 26.0, 24.4, 23.6 ppm; IR (ATR) 3370, 2931, 2858, 1683, 1525  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (FAB) 489 ( $\text{MH}^+$ , 62), 180 (100); HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  489.2801, found 489.2802.



#### ***tert*-Butyl**

**[(1*R*,2*R*)-2-[Methyl[[1-[(*S*)-1-(2,2,2-trifluoroacetyl)pyrrolidin-2-yl]methyl]-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl]methyl]amino]cyclohexyl]carbamate (17b)** pale brown amorphous solid;  $[\alpha]_D^{26}$   $-17.9$  ( $c$  1.7,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$  7.53 (s, 1H), 5.57 (br, 1H), 5.03 (br, 1H), 4.52–4.57 (m, 1H), 4.43 (dd,  $J = 13.6, 9.3$  Hz, 1H), 3.87 (s, 2 H), 3.75–3.80 (m, 2H), 3.47 (br, 1H), 2.61 (br, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.86–2.05 (m, 2H), 1.75–1.80 (m, 1H), 1.65–1.70 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.10–1.38 (m, 4H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$  156.5 (q,  $J_{\text{C-F}} = 36.0$  Hz), 156.1, 136.4, 134.7, 117.3 (q,  $J_{\text{C-F}} = 287$  Hz), 78.3, 66.4, 59.7, 57.7, 52.0, 48.1, 47.9, 47.5, 35.1, 28.7, 28.7, 27.3, 25.9, 24.4, 23.7 ppm; IR (ATR) 3371, 2933, 2858, 1684, 1522  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (FAB) 489 ( $\text{MH}^+$ , 100); HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  489.2801, found 489.2798.

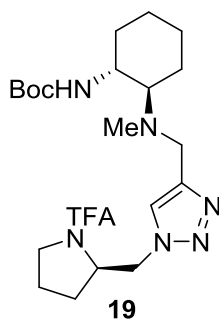


#### ***tert*-Butyl**

**[(1*R*,2*R*)-2-[Methyl[2-[1-[[(*R*)-1-(2,2,2-trifluoroacetyl)pyrrolidin-2-yl]methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl]ethyl]amino]cyclohexyl]carbamate (17c)** pale brown oil;  $[\alpha]_D^{26} -5.5$  ( $c$  0.77,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54 (s, 1H), 4.95 (br, 1H), 4.59 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.38–4.40 (m, 1H), 3.66–3.68 (m, 2H), 3.27 (br, 1H), 2.87–2.89 (m, 2H), 2.79–2.81 (m, 1H), 2.62–2.65 (m, 1H), 2.20–2.35 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.90–2.02 (m, 2H), 1.62–1.82 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.02–1.25 (m, 4H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.4 (q,  $J_{\text{C-F}} = 37.2$  Hz), 155.9, 136.4, 132.6, 116.0 (q,  $J_{\text{C-F}} = 287$  Hz), 78.8, 66.1, 58.8, 52.8, 51.6, 47.3 (q,  $J_{\text{C-F}} = 3.6$  Hz), 47.2, 36.1, 33.4, 28.4, 26.9, 25.3, 24.6, 23.9, 23.3, 22.2 ppm; IR (ATR) 3373, 2932, 1692  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (FAB) 503 ( $\text{MH}^+$ , 83), 241 (100); HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  503.2879, found 503.2882.

#### **General Procedure for Cu-Catalyzed Huisgen Reaction**

To a solution of  $\text{CuSO}_4$  (10 mol%) and sodium ascorbate (20 mol%) in  $t\text{-BuOH-H}_2\text{O}$  (1 : 1 v/v), **17a** (1.0 eq) and azide (1.0 eq) were successively added at room temperature. After being stirred for an appropriate time (4–6 h), the mixture was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$ . The residue was extracted with  $\text{CHCl}_3$  three times. The combined organic layers were washed with water twice and brine. The organic phase were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography.



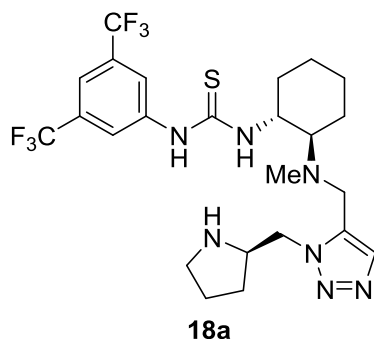
#### ***tert*-Butyl**

**[(1*R*,2*R*)-2-[Methyl[1-[[(*R*)-1-(2,2,2-trifluoroacetyl)pyrrolidin-2-yl]methyl]-1*H*-1,2,3-**

**triazol-4-yl]methyl]amino]cyclohexyl]carbamate (19)** pale brown amorphous solid;  $[\alpha]_D^{24}$  -5.6 (*c* 3.3, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (s, 1H), 5.11 (br, 1H), 4.70 (dd, *J* = 14.0, 6.3 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 14.0, 2.9 Hz, 1H), 4.46 (br, 1H), 3.80 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.40–3.45 (m, 1H), 3.29–3.33 (m, 1H), 2.37–2.39 (m, 1H), 2.28–2.32 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.00–2.15 (m, 2H), 1.85–1.90 (m, 2H), 1.78–1.81 (m, 1H), 1.57–1.66 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.02–1.31 (m, 4H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.2 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 37.2 Hz), 156.2, 147.2, 123.1, 116.0 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 287 Hz), 78.9, 65.4, 58.8, 51.8, 49.9, 48.6, 47.4, 36.5, 33.3, 28.4, 27.1, 25.3, 24.6, 24.0, 22.9 ppm; IR (ATR) 3372, 2931, 1692 cm<sup>-1</sup>; MS (FAB) 489 (MH<sup>+</sup>, 100); HRMS (FAB) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 489.2801, found 489.2799.

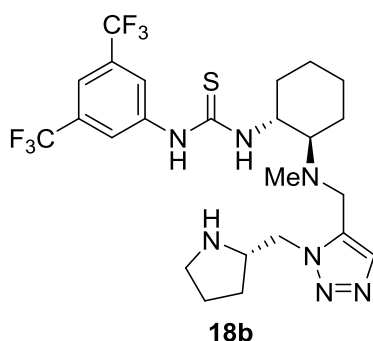
### General Procedure for the Synthesis of Thioureas 18 and 20

To a stirred mixture of appropriate substrates in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at room temperature, TFA was added (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : TFA = 1:1). After being stirred at room temperature for 1–3 h, the mixture was made basic with sat. *aq* NaHCO<sub>3</sub> and extracted three times with CHCl<sub>3</sub>. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo* to give the corresponding amine. A solution of the crude amine and 3,5-bis(trifluoromethyl)phenylisothiocyanate (1.0 eq) in THF was stirred at room temperature for 2–10 h. The mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography to give the corresponding thiourea. If necessary, the following deprotection reaction was carried out. To a mixture of the protected compound in THF, LiOH (10 eq) in H<sub>2</sub>O was added (THF : H<sub>2</sub>O = 1 : 1). After being stirred at room temperature for 2–10 h, the mixture was quenched with sat. *aq* NaHCO<sub>3</sub> or sat. *aq* NH<sub>4</sub>Cl. The mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography.

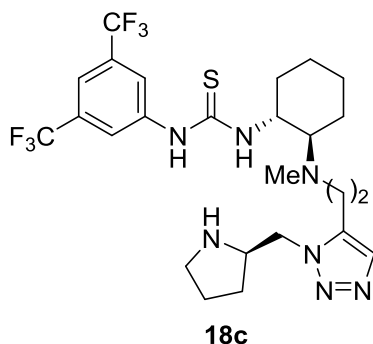


**1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-[(1R,2R)-2-[methyl[[1-[(R)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-1H-1,2,3-triazol-5-yl]methyl]amino]cyclohexyl]thiourea (18a)** white amorphous solid;  $[\alpha]_D^{24}$

−0.4 (*c* 0.86, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.54 (dd, *J* = 13.7, 6.3 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 13.7, 5.9 Hz, 1H), 4.26–4.30 (m, 1H), 3.84–3.89 (m, 1H), 3.71–3.77 (m, 2H), 2.88–3.02 (m, 2H), 2.60 (br, 1H), 2.42–2.47 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.71–1.99 (m, 7H), 1.00–1.40 (m, 4H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180.9, 141.4, 134.4, 131.8 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 33.7 Hz), 123.2 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 274 Hz), 122.7, 117.3, 64.5, 57.5, 57.4, 54.7, 51.9, 46.1, 36.0, 32.9, 28.8, 25.0, 24.6, 24.5, 21.8 ppm; IR (ATR) 3253, 2935, 2860, 1543 cm<sup>−1</sup>; MS (FAB) 564 (MH<sup>+</sup>, 41), 41 (100); HRMS (FAB) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>F<sub>6</sub>N<sub>7</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 564.2344, found 564.2334.

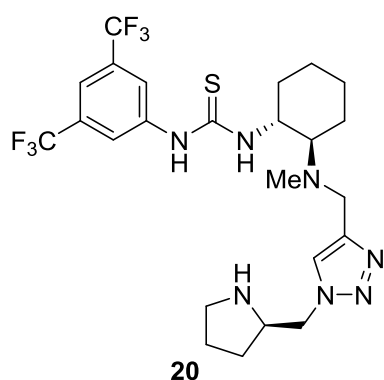


**1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-[(1*R*,2*R*)-2-[methyl[[1-[(*S*)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl]methyl]amino]cyclohexyl]thiourea (18b)** pale brown amorphous solid; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>27</sup> +1.0 (*c* 2.6, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.26 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.23–4.28 (m, 3H), 3.88 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.78–2.97 (m, 2H), 2.62–2.68 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.16–2.15 (m, 12H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180.9, 141.5, 134.6, 131.7 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 33.7 Hz), 123.2 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 274 Hz), 122.6, 120.2, 117.1, 65.4, 57.1, 56.9, 54.2, 50.2, 46.7, 33.0, 32.6, 30.0, 28.3, 25.0, 24.7, 21.7 ppm; IR (ATR) 2931, 1692 cm<sup>−1</sup>; MS (FAB) 564 (MH<sup>+</sup>, 100); HRMS (FAB) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>F<sub>6</sub>N<sub>7</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 564.2344, found 564.2349.



**1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-[(1*R*,2*R*)-2-[methyl[2-[1-[(*R*)-1-(2,2,2-trifluoroacetyl)pyrrolidin-2-yl]methyl]-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl]ethyl]amino]cyclohexyl]thiourea (18c)** pale

brown amorphous solid;  $[\alpha]_D^{27} -18.0$  ( $c$  1.6,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, pyridine- $d_5$ )  $\delta$  11.82 (br, 1H), 8.62 (br, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.86 (br, 1H), 4.50 (br, 1H), 4.48 (dd,  $J$  = 13.8, 4.3 Hz, 1H), 4.62 (dd,  $J$  = 13.8, 8.3 Hz, 1H), 3.72–3.77 (m, 1H), 2.95–3.02 (m, 2H), 2.44–2.89 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 1.40–1.85 (m, 7H), 0.99–1.35 (m, 4H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, pyridine- $d_5$ )  $\delta$  182.7, 144.4, 138.4, 134.3, 133.2 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 32.5 Hz), 125.7 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 249 Hz), 118.5, 68.9, 60.6, 57.5, 54.4, 52.9, 48.3, 39.8, 34.6, 31.2, 27.3, 27.2, 26.8, 24.8 ppm (one peak for a nonaromatic carbon was not be observed); IR (ATR) 3329, 3019, 1735  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (FAB) 578 ( $\text{MH}^+$ , 50), 369 (100); HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{F}_6\text{N}_7\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  578.2501, found 578.2498.



**1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-[(1R,2R)-2-[methyl[1-[(R)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl]methyl]amino]cyclohexyl]thiourea (**20**)** colorless crystals, mp 179–181 °C ( $\text{CHCl}_3$  : hexane);  $[\alpha]_D^{24} -0.16$  ( $c$  3.5,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.26 (dd,  $J$  = 13.8, 5.8 Hz, 1H), 4.19 (dd,  $J$  = 13.8, 7.5 Hz, 1H), 4.14 (br, 1H), 3.77 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H), 3.52 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H), 3.36–3.40 (m, 2H), 2.68–2.80 (m, 2H), 2.50–2.57 (m, 1H), 2.32–2.36 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.88–1.92 (m, 1H), 1.55–1.77 (m, 5H), 1.05–1.37 (m, 4H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  181.6, 147.4, 143.3, 132.7 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 33.6 Hz), 125.3, 124.8 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 273 Hz), 123.1, 117.4, 67.2, 67.1, 66.9, 59.4, 56.7, 55.4, 47.1, 37.5, 33.5, 30.1, 26.4, 25.9, 24.2 ppm; IR (ATR) 3375, 2484, 1476  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (FAB) 564 ( $\text{MH}^+$ , 38), 70 (100); Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_6\text{N}_7\text{S}$ : C, 51.16; H, 5.54; N, 17.24; found; C, 51.12; H, 5.43; N, 17.24.

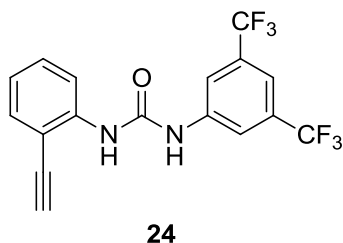
#### General Procudure for Michael addition of Nitrostyrene with Cyclohexanone

To a solution of  $\beta$ -nitrostyrene (0.34 mmol, 1.0 eq) and thiourea **18** or **20** (10 mol%) were added at room temperature cyclohexanone (10 eq),  $\text{H}_2\text{O}$  (1.0 eq) and AcOH (0.15 eq) successively. The mixture was stirred for 5 h at room temperature. The reaction mixture was

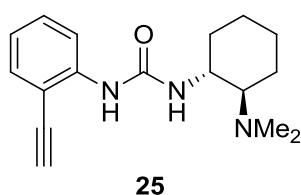
directly put on the silica gel column without concentration, and purified by column chromatography.

## Chapter 2-2

### Preparation of the binary-complex models



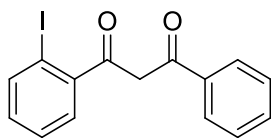
**1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-(2-ethynylphenyl)urea (24)** To a solution of **23** (2.0 mmol, 234 mg) in THF (5.0 mL) was added 3,5-bis(trifluoromethyl)phenylisocyanate (2.0 mmol, 510 mg). After being stirred at room temperature for 6 h, the mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by recrystallization (EtOAc : hexane) to afford **24** (707 mg, 95%); white solid; mp 197–198 °C (EtOAc : hexane);  $^1\text{H}$  NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.45 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  152.7, 142.7, 141.4, 133.3, 132.51 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 33 Hz), 124.4 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 275 Hz), 130.7, 123.4, 120.2, 119.1, 115.9, 111.9, 86.4, 79.8 ppm; IR (ATR) 3313, 1657, 1555 cm<sup>-1</sup>; MS (FAB) 373 (MH<sup>+</sup>, 100); HRMS (ESI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 373.0770, found 373.0767.



**1-[(1R,2R)-2-(Dimethylamino)cyclohexyl]-3-(2-ethynylphenyl)urea (25)** To a solution of triphosgen (2.2 mmol, 630 mg) in THF (10 mL) was added a solution of **23** (4.3 mmol, 500 mg) and NEt<sub>3</sub> (17 mmol, 1.72 g) in THF (10 mL) dropwise at 0 °C. After being stirred at room temperature for 1 h, the mixture was filtrated through a pad of Celite®, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give the crude isocyanate, which was then dissolved in THF (10 mL). To this solution was added (1R,2R)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (505 mg, 3.6 mmol), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h. The mixture was then

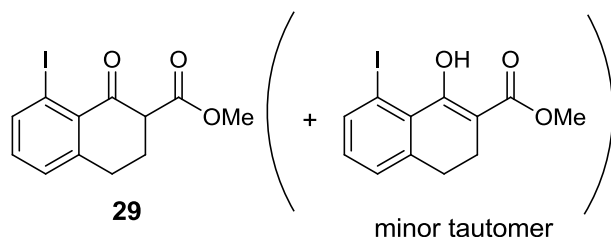


concentrated *in vacuo* to afford a crude product, which was purified by silica gel chromatography (CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 10 : 1) to give **25** (981 mg, 80%): white solid; mp 137–138 °C (CHCl<sub>3</sub> : hexane); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> –17.8 (*c* 2.30, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (br, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 6.09 (br, 1H), 3.51 (s, 1H) 3.50 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.83–1.90 (m, 2H), 1.69–1.70 (m, 1H), 1.15–1.36 (m, 4H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>)  $\delta$  155.3, 141.2, 132.2, 130.1, 121.4, 118.4, 109.7, 83.8, 79.9, 66.3, 52.0, 39.9, 33.3, 25.3, 24.6, 21.1 ppm; IR (ATR) 3304, 2930, 1649 cm<sup>–1</sup>; MS (FAB) 286 (MH<sup>+</sup>, 100); HRMS (ESI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 286.1914 found, 286.1908.



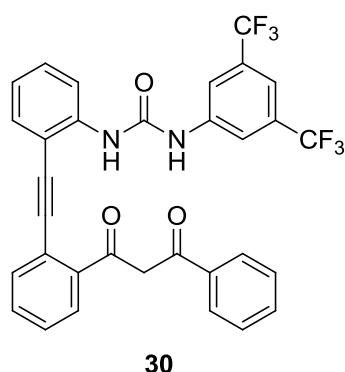
**27**

**1-(2-Iodophenyl)-3-phenylpropane-1,3-dione (27)** To a solution of LHMDs (15.2 mmol, 15.2 mL, 1.0 M solution in THF) in THF (20 mL) was added 2'-iodoacetophenone (**26**) (6.09 mmol, 1.50 g) at –78 °C, and the reaction mixture was stirred at –78 °C for 15 minutes. Benzoyl chloride (6.71 mmol, 780  $\mu$ L) was then added to the mixture, and the resulting solution was stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was then quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo* to give the crude product as a residue, which was purified by silica gel chromatography (hexane : EtOAc = 12 : 1) to afford **27** (1.53 g, 72%): pale yellow oil; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.95–7.98 (m, 3H), 7.52–7.57 (m, 5H), 7.12–7.16 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H) ppm (enol OH proton could not be observed); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  190.7, 183.7, 142.2, 140.5, 134.6, 132.7, 132.6, 129.2, 128.7, 128.2, 127.2, 97.8, 93.0 ppm; IR (ATR) 3046, 1595 cm<sup>–1</sup>; MS (FAB) 351 (MH<sup>+</sup>, 100); HRMS (ESI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>IO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 350.9877 found, 350.9872.



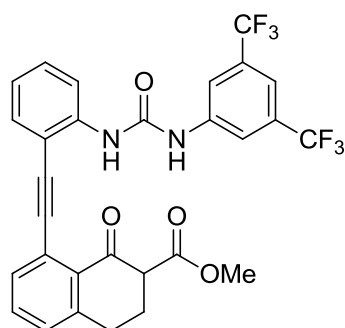
**Methyl 8-Iodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate (29)** To a solution of NaH (19.2 mmol, 460 mg, 60% dispersion in mineral oil) in dimethyl carbonate (20 mL) was added a solution of **28** (4.3 mmol, 500 mg) in dimethyl carbonate (10 mL) at room temperature. After being stirred at 70 °C for 2 h, the mixture was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (NH, hexane : EtOAc = 20 : 1) to afford **29** (1.21 g, 72%): pale yellow amorphous; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)\*: Major isomer: δ 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H) 3.68 (dd, *J* = 10.0, 4.9 Hz, 1H), 2.97–3.15 (m, 2H), 2.30–2.50 (m, 2H) ppm; Minor isomer δ 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.70–2.74 (m, 2H), 2.42–2.51 (m, 2H) ppm (one peak of enol OH proton could not be observed); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.9, 173.1, 170.3, 164.7, 145.7, 143.2, 141.7, 141.5, 133.5, 131.9, 131.8, 130.9, 129.2, 127.6, 93.5, 90.5, 54.5, 52.5, 51.9, 29.4, 28.7, 25.5, 20.2 ppm (one peak of minor isomer could not be observed due to overlapping); IR (ATR) 2949, 1739, 1687 cm<sup>-1</sup>; MS (FAB) 331 (MH<sup>+</sup>, 100); HRMS (FAB) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>IO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 330.9831, found 330.9825.

\* Mixture of keto form (major) and enol form (minor).



**1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-[2-[[2-(3-oxo-3-phenylpropanoyl)phenyl]ethynyl]phenyl]urea (30)** To a solution of **24** (0.54 mmol, 201 mg) and **27** (0.59 mmol, 207 mg) in THF/*i*-Pr<sub>2</sub>NH (10 mL, 1 : 1) were added Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mol%, 19 mg) and CuI (10 mol%, 10

mg) successively at room temperature. After being stirred at room temperature for 1 h, the mixture was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc, and the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane : EtOAc = 10 : 1  $\rightarrow$  5:1) to afford **30** (266 mg, 83%): yellow needles; mp 164–165 °C (hexane : *i*-Pr<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H NMR (pyridine-*d*<sub>5</sub>)  $\delta$  8.86 (br, 1H), 8.75 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.02 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.99 (br, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H) 7.33–7.55 (m, 8H), 7.04 (dd,  $J$  = 7.7 Hz, 1H) ppm (two protons could not be observed); <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.82 (0.45H, br s), 8.61 (1H, br s), 8.46 (0.45H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 8.41 (0.55H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 8.04 (0.55H, s), 7.99 (1.1H, s), 8.00–7.74 (4.55H, m), 7.67–7.37 (8H, m), 7.05–7.00 (1H, m), 6.81 (0.45H, s), 4.78 (0.9H, s) (enol proton was couldn't be observed); <sup>13</sup>C NMR (pyridine-*d*<sub>5</sub>)  $\delta$  186.7, 184.0, 152.3, 141.8, 140.7, 137.2, 133.8, 132.6, 131.9, 131.5, 131.3, 131.0, 130.8, 129.9, 128.9, 128.5, 128.4, 127.0, 126.6, 124.5, 123.2, 123.1, 122.4, 122.3, 122.1, 120.1, 119.0, 118.4, 114.8, 111.2, 96.5, 94.9, 90.2 ppm; IR (ATR) 3332, 2208, 1688, 1661, 1597  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (FAB) 595 ( $\text{MH}^+$ , 45) 105 (100); HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> 595.1451, found 595.1453.

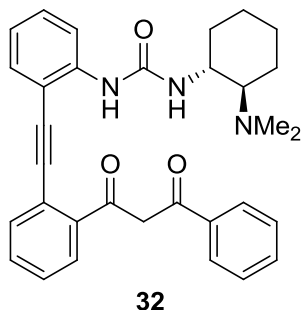


**31**

**Methyl 8-[[2-[3-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ureido]phenyl]ethynyl]**

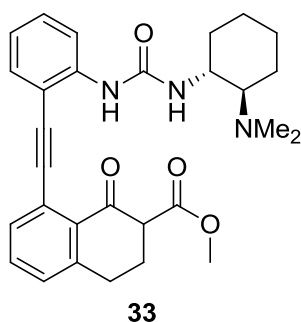
**-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate (31)** A procedure similar to that described for the preparation of **30** afforded **31** (152 mg, 60%): yellow prisms; mp 178–179 °C ( $\text{CHCl}_3$  : hexane); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.24 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.50 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.48–7.61 (m, 4H), 7.37 (dd,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 3.78 (1H, dd,  $J$  = 9.2, 5.2 Hz), 3.64 (3H, s), 3.22–3.20 (1H, m), 3.10–3.04 (1H, m), 2.59–2.56 (1H, m), 2.48–2.43 (1H, m) ppm; <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  194.9, 169.6, 152.4, 145.9, 142.1, 140.8, 133.9, 133.4, 132.3, 132.0, 131.8, 131.7, 131.5, 130.7, 130.5, 128.9, 124.4, 123.7,

122.3, 122.0, 119.2, 118.1, 117.5, 115.7, 110.7, 96.4, 91.6, 55.1, 52.6, 28.2, 25.8 (one peak could not be observed) ppm; IR (ATR) 3354, 2361, 1743, 1659, 1574  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (FAB) 575 ( $\text{MH}^+$ , 100); HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  575.1406, found 575.1402.



**1-[(1R,2R)-2-(Dimethylamino)cyclohexyl]-3-[2-[[2-(3-oxo-3-phenylpropanoyl)phenyl]ethynyl]phenyl]urea (32)**

A procedure similar to that described for the preparation of **30** afforded **32** (132 mg, 75%): pale yellow prisms; mp 170–171 °C ( $\text{CHCl}_3$  : hexane);  $[\alpha]_D^{25} -23.5$  ( $c$  0.08,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.20 (s, 1H), 8.13 (br, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.45–7.31 (m, 6H), 7.28–7.24 (m, 1H), 6.88 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 1H), 6.31 (br, 1H), 5.01 (br, 1H), 3.78–3.75 (m, 1H), 3.49–3.46 (m, 1H), 2.52 (s, 6H), 2.52–2.46 (m, 1H), 2.05–1.80 (m, 3H), 1.56–1.30 (m, 4H) ppm (one peak of ammonium proton could not be observed);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  188.5, 184.1, 155.8, 145.4, 142.3, 140.4, 132.6, 132.4, 131.0, 130.6, 129.4, 128.7, 128.1, 127.8, 127.2, 127.0, 120.9, 118.6, 111.2, 96.8, 95.0, 89.2, 65.6, 51.1, 38.9, 33.6, 24.9, 24.5, 22.5 ppm; IR (ATR) 3265, 2144, 1783, 1686, 1601  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (FAB) 508 ( $\text{MH}^+$ , 45), 136 (100); HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  508.2595, found 508.2598.



**Methyl 8-[[2-[3-[(1R,2R)-2-(Dimethylamino)cyclohexyl]ureido]phenyl]ethynyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate (33)**

A procedure similar to that described for the preparation of **30** afforded **33** (76 mg, 85%): yellow solid; mp 70–71 °C ( $\text{CHCl}_3$  : hexane);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) Major isomer 8.95 (1H, br s), 8.53 (1H, dd,  $J = 9.0$  Hz),

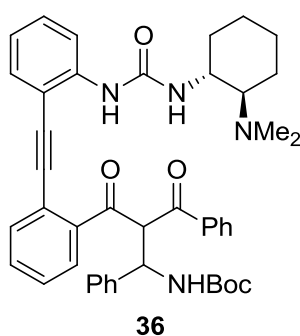
7.58–7.56 (1H, m), 7.50–7.48 (1H, m), 7.44–7.43 (1H, m), 7.33–7.31 (1H, m), 7.27–7.24 (1H, m), 6.90–6.89 (1H, m), 6.47 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz), 3.78–3.76 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.14–3.12 (1H, m), 3.04–3.00 (1H, m), 2.61–2.23 (4H, m), 2.30 (6H, s), 1.87–1.80 (2H, m), 1.79–1.77 (1H, m), 1.27–1.15 (4H, m) ppm; Minor isomer  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.87 (1H, br s), 8.51 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.58–7.56 (1H, m), 7.50–7.48 (1H, m), 7.44–7.43 (1H, m), 7.33–7.31 (1H, m), 7.27–7.24 (1H, m), 6.90–6.89 (1H, m), 6.31 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz), 3.78–3.76 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.14–3.12 (1H, m), 3.04–3.00 (1H, m), 2.61–2.23 (4H, m), 2.30 (6H, s), 1.87–1.80 (2H, m), 1.79–1.77 (1H, m), 1.27–1.15 (4H, m) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193.7, 193.1, 170.0, 155.5, 145.4, 144.9, 143.6, 143.5, 133.4, 133.3, 133.1, 132.9, 131.6, 131.5, 130.9, 130.6, 130.5, 130.4, 128.6, 128.5, 124.1, 123.7, 120.4, 120.4, 117.6, 117.5, 109.7, 109.7, 96.0, 95.7, 92.2, 91.9, 66.2, 66.0, 54.9, 54.8, 52.7, 52.6, 51.0, 50.8, 46.1, 40.3, 40.3, 34.1, 34.0, 28.0, 27.9, 26.0, 25.9, 25.3, 25.2, 24.9, 23.1, 22.8 ppm; IR (ATR) 3336, 2932, 2361, 1741, 1667,  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (FAB) 488 ( $\text{MH}^+$ , 100); HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  488.2549, found 488.2550.

\* Mixture of diastereomers.

## The reaction of binary-complex models **32** and **33**

### General procedure

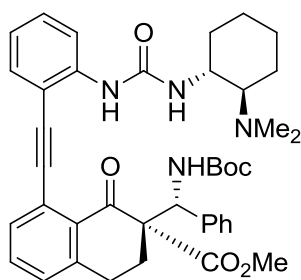
To a solution of **32** or **33** (1.0 eq) in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  appropriate electrophile was added (1.5 eq) at room temperature. After being stirred at room temperature for 10 min, the mixture was purified by silica gel chromatography ( $\text{CHCl}_3$  : MeOH)



A general procedure afforded **36** (67% [100% conversion]): yellow amorphous;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.49 (0.6H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.44 (0.4H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.04–7.98 (1H, br m), 7.92–7.84 (3H, m), 7.72–7.47 (3H, m), 7.40–6.83 (11H, m), 6.45–5.92 (2H, m), 5.54–5.58 (0.6H, br m), 5.51–5.53 (0.4H, br m), 3.78–3.74 (1H, m), 2.77–2.52 (1H, m), 2.25–1.70 (5H, m), 2.35 (3.6H, s), 2.20 (2.4H, s), 1.50–1.10 (4H, m), 1.25 (3.6H, s), 1.22 (5.4 H, s) ppm; HRMS

(FAB) calcd for  $C_{44}H_{49}N_4O_5$   $[M+H]^+$  713.3703, found 713.3712.

\* Mixture of diastereomers (60 :40).

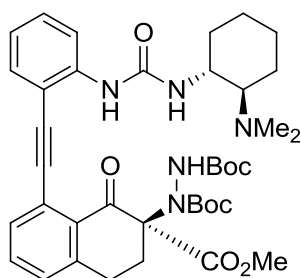


**38**

### Methyl

#### 2-[[[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino](phenyl)methyl]-8-[[2-[3-[(1*R*,2*R*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl]ureido]phenyl]ethynyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate (**38**)

A general procedure afforded **38** (77% [100% conversion]): yellow amorphous;  $[\alpha]_D^{25} +88.4$  ( $c$  1.12,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.54 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.49 (1H, s), 7.55 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.46–7.44 (1H, m), 7.38 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.32–7.24 (5H, m), 6.92 (1H, td,  $J = 7.5, 1.1$  Hz), 6.54 (1H, br s), 6.07 (1H, br s), 5.54 (1H, br s), 3.86–3.84 (1H, br m), 3.72 (3H, s), 3.25–3.00 (3H, m), 2.76–2.70 (1H, m), 2.32 (6H, s), 2.26–2.24 (2H, m), 2.00–1.65 (3H, m), 1.40–1.25 (4H, m), 1.25 (9H, s) ppm;  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 194.2, 170.6, 155.5, 155.2, 143.4, 143.0, 137.8, 133.0, 131.9, 130.3, 130.2, 128.9, 128.5 (x 2), 128.3, 127.9, 123.8, 120.7, 118.2, 110.2, 95.7, 91.5, 79.9, 65.0, 63.0, 55.6, 52.8, 51.5, 40.3, 34.1, 28.1, 27.9, 27.2, 25.8, 25.3 (x 2) ppm; IR (ATR) 3393, 3339, 2200, 1733, 1664, 1525  $cm^{-1}$ ; MS (FAB) 693 ( $MH^+$ , 87), 57 (100); HRMS (FAB) calcd for  $C_{41}H_{49}N_4O_6$   $[M+H]^+$  693.3652, found 693.3647.



**39**

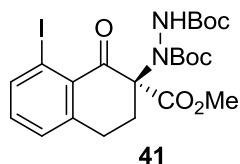
### Di-*tert*-butyl

#### 1-[(*S*)-8-[[2-[3-[(1*R*,2*R*)-2-(Dimethylamino)cyclohexyl]ureido]phenyl]ethynyl]-2-(methoxycarbonyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]hydrazine-1,2-dicarboxylate)

(**39**) A general procedure afforded **17** (96% [100% conversion]): yellow amorphous;  $[\alpha]_D^{25} +9.4$  ( $c$  0.80,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$ : 8.63 (1H, s), 8.48 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.48–7.39 (3H, m), 7.32–7.23 (2H, m), 6.89 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz), 5.59 (1H, br s), 3.85 (3H, s), 3.84–3.82 (1H, m), 3.68–3.60 (1H, m), 3.36–3.20 (1H, br m), 3.04–2.98 (1H, m), 2.95–2.91 (1H, m), 2.72–2.66 (1H, m), 2.27–2.23 (1H, m), 2.26 (6H, s), 1.97–1.92 (1H, m), 1.84–1.80 (1H, m), 1.73–1.68 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.42–1.15 (4H, m), 1.14 (9H, s) ppm (one peak of NH proton could not be observed);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$ : 190.7, 170.3, 155.3, 154.8, 147.2, 142.9, 133.0, 132.4, 131.4, 130.2, 130.1, 128.5, 124.2, 120.7, 118.6, 110.6, 95.6, 91.8, 82.6, 80.6, 76.6, 64.0, 52.9, 52.2, 39.9, 34.3, 30.3, 28.1, 27.9, 26.2, 25.6, 25.5, 21.8 ppm (one peak could not be observed); IR (ATR) 3407, 3346, 2933, 1747, 1717, 1671, 1524  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (FAB) 718 ( $\text{MH}^+$ , 100); HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{39}\text{H}_{52}\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  718.3810, found 718.3809.

#### A procedure for hydrazination

To a solution of **29** (1.0 eq) and catalyst (0.1 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  were added **37** (2.0 eq) at appropriate temperature. After being stirred at room temperature for 12 hour, the mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane : EtOAc = 7 : 1).

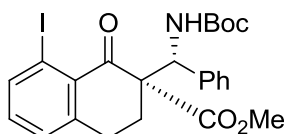


#### Di-*tert*-Butyl

(**S**)-1-(8-Iodo-2-(methoxycarbonyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (**41**) white solid; mp 61–62 °C (EtOAc : hexane);  $[\alpha]_D^{25} +10.6$  (53% ee,  $c$  0.74,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$ : 7.86–7.81 (1H, br m), 7.23 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.01 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz), 6.46 (1H, br s), 3.85 (3H, s), 3.50–3.40 (1H, br m), 3.12–3.05 (1H, br m), 2.98–2.93 (1H, m), 2.66–2.60 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.25 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 60 °C)  $\delta$ : 189.7, 170.1, 155.6, 146.1, 140.5, 132.8, 128.8, 93.9, 87.6, 83.0, 81.1, 76.2, 52.7, 30.7, 28.2, 28.0, 27.9, 26.3 ppm; IR (ATR) 3309, 2979, 1721  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (FAB) 561 ( $\text{MH}^+$ , 11), 449 (100); HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{IN}_2\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  561.1098, found 561.1102; HPLC [Chiralpak AD, hexane/2-propanol = 95/5, 1.0 mL/min,  $\lambda = 254$  nm, retention times: (major) 15.8 min (minor) 35.2 min].

### A procedure for the Mannich reaction

To a solution of **29** (1.0 eq) and catalyst (0.1 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added **35** (1.2 eq) at appropriate temperature. After being stirred at room temperature for 12 hours, the mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane : EtOAc = 5 : 1).

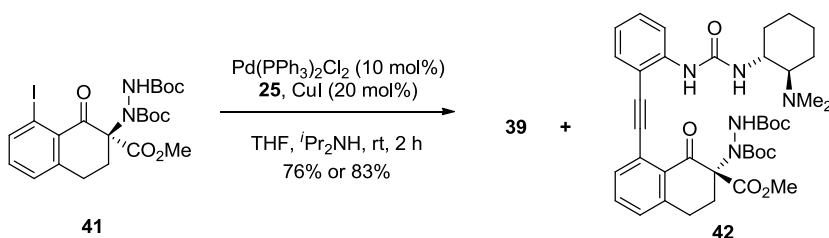


**44**

### Methyl (*S*)-2-[(*R*)-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino](phenyl)methyl]

**-8-iodo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate (44)** white solid; mp 161–162 °C (EtOAc : hexane);  $[\alpha]_D^{25} -0.17$  (77% ee, *c* 2.50, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.91 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.43 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.31 (2H, dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz), 7.26 (1H, t, *J* = 7.4 Hz), 7.20 (1H, d, *J* = 7.4 Hz), 7.05 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 6.33 (1H, br s), 5.21 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 3.53 (3H, s), 3.16–3.13 (2H, m), 2.67–2.65 (1H, m), 2.30–2.28 (1H, m), 1.36 (9H, s) ppm; <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 195.3, 170.5, 155.0, 143.5, 140.9, 138.4, 133.7, 133.1, 129.0, 128.3, 128.3, 127.8, 99.9, 79.7, 63.0, 57.2, 52.4, 29.2, 28.3, 26.2 ppm; IR (ATR) 3436, 2978, 1698 cm<sup>-1</sup>; MS (FAB) 536 (MH<sup>+</sup>, 7), 206 (100); HRMS (FAB) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>INO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 536.0934, found 536.0933; HPLC [Chiralpak AD, hexane/2-propanol = 95/5, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention times: (major) 18.0 min (minor) 45.0 min].

### Determination of the absolute configuration of **15** and **17**

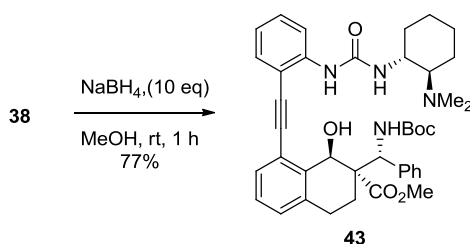


A procedure similar to that described for the preparation of **30** afforded a mixture of **39** and **42**. When **41** (er = 76.5 : 23.5) was used as a substrate, the ratio of **39** to **42** in the reaction mixture was 76:24. When racemic **19** was used as a substrate, the ratio of **39** to **42** in the reaction mixture was 50:50.



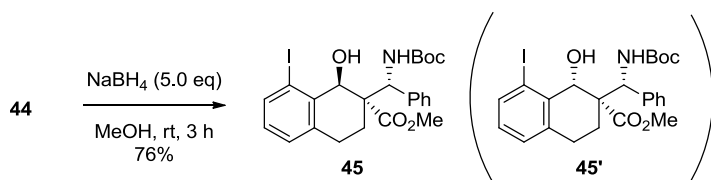
The mixture of **39** and **42** (50:50)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 60  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$ : 8.65 (0.5H, br s), 8.49 (0.5H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.38 (0.5H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.26 (0.5H, br s), 7.48–7.23 (5.0H, m), 6.89 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz), 6.69 (0.5H, br s), 5.81 (0.5H, br s), 5.59 (0.5H, br s), 3.87 (1.5H, s), 3.85 (1.5H, s), 3.84–3.82 (1H, m), 3.68–3.20 (2H, br m), 3.04–2.23 (4H, m), 2.26 (3H, s), 2.24 (3H, s), 1.97–1.68 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.42–1.15 (4H, m), 1.14 (9H, s) ppm (one peak of NH proton of **39** could not be observed).



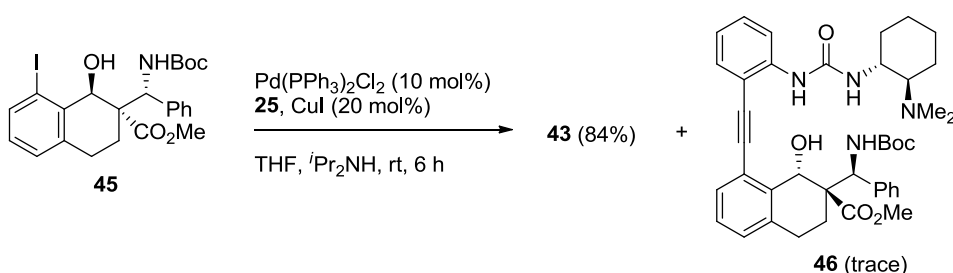
**Methyl (1*R*,2*S*)-2-[(*R*)-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino](phenyl)methyl]**

**-8-[[2-[3-[(1*R*,2*R*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl]ureido]phenyl]ethynyl]-1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate (**43**)** To a solution of **38** (0.1 mmol) in MeOH (2.0 mL) was added  $\text{NaBH}_4$  (1.0 mmol) at room temperature. After being stirred at room temperature for 1 h, the mixture was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc, and the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography ( $\text{CHCl}_3$  : MeOH :  $\text{NEt}_3$  = 50 : 1 : 0.1  $\rightarrow$  20 : 1 : 0.1) to afford **43** (77%): white solid; mp 152–154 $^\circ\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3$  : hexane);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$   $-85.6$  ( $c$  0.67,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.90 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.53 (1H, br s), 7.35–7.11 (9H, m), 7.01 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 6.93 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 6.31 (1H, d,  $J = 9.7$  Hz), 5.92–5.90 (1H, br m), 5.41–5.39 (2H, br m), 5.15 (1H, d,  $J = 9.7$  Hz), 3.52–3.47 (1H, br m), 3.41 (3H, s), 2.80–2.78 (2H, m), 2.38–1.95 (4H, m), 1.87 (6H, s), 1.78–1.59 (3H, m), 1.26 (9H, s), 1.25–1.00 (4H, m) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 173.1, 155.9, 155.7, 141.7, 138.5, 137.7, 136.1, 130.8, 129.9, 129.4, 129.3, 128.2, 128.0, 127.8, 127.5, 123.8, 122.0, 121.0, 112.8, 92.7, 90.4, 79.8, 67.4, 66.3, 59.5, 54.7, 51.8, 51.7, 39.3, 34.3, 28.3, 26.3, 25.1, 24.8, 22.9, 21.1 ppm; IR (ATR) 3358, 2934, 1716  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (FAB) 695 ( $\text{MH}^+$ , 100); HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  695.3803, found 695.3812.



#### Methyl (1*S*,2*S*)-2-[(*R*)-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino](phenyl)methyl]

**-1-hydroxy-8-iodo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate (**45**)** To a solution of **44** (0.2 mmol, 107 mg) in MeOH (2.0 mL) was added  $\text{NaBH}_4$  (1.0 mmol, 38 mg) at room temperature. After being stirred at room temperature for 1 h, the mixture was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc, and the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane : EtOAc = 3 : 1) to afford **45** (82 mg, 76%). The residue after evaporation included **45** and **45'** (80:20). Only **45** could be isolated in 76% yield in a pure form: white solid; mp 176–177 °C (EtOAc : hexane);  $[\alpha]_D^{25}$  -86.6 (*c* 1.42, 91% ee,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.67 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.36–7.31 (3H, m), 7.16 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.03 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 6.86 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 5.93 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 5.22 (1H, s), 5.09 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 4.34 (1H, br s), 3.46 (3H, s), 2.85–2.82 (2H, m), 2.24–2.20 (1H, m), 1.82–1.77 (1H, m), 1.51 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172.7, 156.7, 138.5, 138.1, 137.8, 137.2, 129.6, 129.3, 128.3, 128.0, 127.5, 103.2, 80.7, 73.1, 58.7, 55.7, 51.6, 28.5, 26.8, 22.7 ppm; IR (ATR) 3422, 1712, 1687  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (FAB) 538 ( $\text{MH}^+$ , 4), 106 (100); HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{INO}_5$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  538.1090, found 538.1092.



#### Methyl (1*S*,2*R*)-2-[(*S*)-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino](phenyl)methyl]

**-8-[[2-[3-[(1*R*,2*R*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl]ureido]phenyl]ethynyl]-1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate (**46**)** A procedure similar to that described for the preparation of **30** afforded a mixture of **43** and **46**. When **45** (er = 95.5 : 4.5) was used as substrate, only **43** was isolated in 84% yield. When racemic **45** was used as a substrate, **43** and **46** were isolated in 46% and 42% yields, respectively: white solid: mp 154–156 °C ( $\text{CHCl}_3$  :

hexane);  $[\alpha]_D^{25} +130.4$  ( $c$  0.32,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.35 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.32–7.16 (8H, m), 7.08 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.97 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz), 6.23–6.07 (2H, br m), 5.60 (1H, s), 5.14 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 3.44 (3H, s), 3.41–3.36 (1H, m), 2.99–2.96 (1H, m), 2.85–2.78 (1H, m), 2.68–2.09 (10H, m), 2.02–1.64 (3H, m), 1.40–1.08 (4H, m), 1.25 (9H, s) ppm (one peak of OH proton could not be observed);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 173.6, 156.6, 155.5, 141.4, 137.3, 136.6, 131.5, 129.6, 128.3, 128.2, 127.9, 127.5, 121.3, 118.3, 110.9, 89.3, 80.4, 67.9, 66.0, 51.7, 31.9, 31.6, 29.7, 28.1, 25.9, 24.7, 22.7, 22.3, 21.0, 14.1 ppm (six peaks could not be observed due to overlapping); IR (ATR) 3348, 2951, 1704  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (FAB) 695 ( $\text{MH}^+$ , 100); HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  695.3804, found 695.3810.

### Total energies for all the calculated structures

All of the theoretical optimizations were performed using Gaussian 09 at the B3LYP/6-31G\* level. Once the stationary points were obtained at the B3LYP/6-31G\* level, the harmonic vibrational frequencies were calculated at the same level to estimate the Gibbs free energy. All of the Gibbs free energy values reported in this paper were calculated for a temperature of 298.15 K. All of the transition structures reported were optimized without constraints and the intrinsic reaction coordinate (IRC) routes were calculated in both directions toward the corresponding minima for each transition-state structure. The IRC calculations failed to reach the energy minima on the potential energy surface for some of the transition states and, in those cases, we therefore carried out geometry optimizations as a continuation of the IRC path. We also calculated single-point-energy of optimized structures at the M06/6-31G\*\* level.

### 30K (optimized from x-ray structure)

Zero-point vibrational energy	1199092.8 (Joules/Mol)
	286.59005 (Kcal/Mol)
Zero-point correction=	0.456710 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.493300
Thermal correction to Enthalpy=	0.494244
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.381755
Sum of electronic and zero-point Energies=	-2165.232087
Sum of electronic and thermal Energies=	-2165.195498
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-2165.194554

Sum of electronic and thermal Free Energies= -2165.307042  
 E(RB3LYP/6-31G\*) = -2165.68879772  
 E (M06/6-31G\*\*) = -2164.1090024

### 30E

Zero-point vibrational energy 1200353.6 (Joules/Mol)  
 286.89139 (Kcal/Mol)  
 Zero-point correction= 0.457191 (Hartree/Particle)  
 Thermal correction to Energy= 0.493527  
 Thermal correction to Enthalpy= 0.494471  
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.381143  
 Sum of electronic and zero-point Energies= -2165.232299  
 Sum of electronic and thermal Energies= -2165.195963  
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2165.195019  
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -2165.308347  
 E(RB3LYP/6-31G\*) = -2165.68949000  
 E (M06/6-31G\*\*) = -2164.110253

**32** (ammonium-enolate complex, only positions of hydrogen atoms were optimized from x-ray structure)

Zero-point vibrational energy 1035847.8 (Joules/Mol)  
 247.57357 (Kcal/Mol)  
 Zero-point correction= 0.394534 (Hartree/Particle)  
 Thermal correction to Energy= 0.400709  
 Thermal correction to Enthalpy= 0.401653  
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.357891  
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1628.785472  
 Sum of electronic and thermal Energies= -1628.779297  
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1628.778352  
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1628.822114  
 E(RB3LYP/6-31G\*) = -1629.18000576  
 E (M06/6-31G\*\*) = -1627.74342073

**32** (amine- enol complex, only positions of hydrogen atoms were optimized from x-ray structure)

Zero-point vibrational energy	1028982.4 (Joules/Mol)
	245.93271 (Kcal/Mol)
Zero-point correction=	0.391919 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.398144
Thermal correction to Enthalpy=	0.399088
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.355317
Sum of electronic and zero-point Energies=	-1628.779239
Sum of electronic and thermal Energies=	-1628.773014
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-1628.772070
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-1628.815841
E(RB3LYP/6-31G*) =	-1629.17115756
E (M06/6-31G**) =	-1627.741001

### **33E**

Zero-point vibrational energy	1522137.8 (Joules/Mol)
	363.79967 (Kcal/Mol)
Zero-point correction=	0.579752 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.613299
Thermal correction to Enthalpy=	0.614243
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.512628
Sum of electronic and zero-point Energies=	-1589.534542
Sum of electronic and thermal Energies=	-1589.500995
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-1589.500051
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-1589.601666
E(RB3LYP/6-31G*) =	-1590.11429393
E (M06/6-31G**) =	-1588.58015465

### **33K-1**

Zero-point vibrational energy	1521911.0 (Joules/Mol)
	363.74545 (Kcal/Mol)

Zero-point correction=	0.579665 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.613443
Thermal correction to Enthalpy=	0.614387
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.511961
Sum of electronic and zero-point Energies=	-1589.540520
Sum of electronic and thermal Energies=	-1589.506743
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-1589.505799
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-1589.608224
E(RB3LYP/6-31G*) =	-1590.12018538
E (M06/6-31G**) =	-1588.58440598

### 33K-2

Zero-point vibrational energy	1522461.4 (Joules/Mol)
	363.87700 (Kcal/Mol)
Zero-point correction=	0.579875 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.613612
Thermal correction to Enthalpy=	0.614556
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.511732
Sum of electronic and zero-point Energies=	-1589.538608
Sum of electronic and thermal Energies=	-1589.504871
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-1589.503927
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-1589.606752
E(RB3LYP/6-31G*) =	-1590.11848340
E (M06/6-31G**) =	-1588.58289

### imine A

Zero-point vibrational energy	435005.7 (Joules/Mol)
	103.96885 (Kcal/Mol)
Zero-point correction=	0.165685 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.176613
Thermal correction to Enthalpy=	0.177557
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.127339
Sum of electronic and zero-point Energies=	-553.406589

Sum of electronic and thermal Energies=	-553.395661
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-553.394717
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-553.444935
E(RB3LYP/6-31G*) =	-553.572274285
E (M06/6-31G**) =	-553.090123742

#### imine B

Zero-point vibrational energy	436104.6 (Joules/Mol)
	104.23149 (Kcal/Mol)
Zero-point correction=	0.166103 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.176978
Thermal correction to Enthalpy=	0.177922
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.127038
Sum of electronic and zero-point Energies=	-553.409399
Sum of electronic and thermal Energies=	-553.398525
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-553.397581
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-553.448465
E(RB3LYP/6-31G*) =	-553.575502850
E (M06/6-31G**) =	-553.093791618

#### TS<sub>imine</sub> (transition state between imine A and imine B)

Zero-point vibrational energy	434543.3 (Joules/Mol)
	103.85834 (Kcal/Mol)
Zero-point correction=	0.165509 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.175669
Thermal correction to Enthalpy=	0.176613
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.128718
Sum of electronic and zero-point Energies=	-553.406450
Sum of electronic and thermal Energies=	-553.396290
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-553.395346
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-553.443241
E(RB3LYP/6-31G*) =	-553.571958911

Imaginary frequency = 36i

E (M06/6-31G\*\*) = -553.088197962

### TS1K

Zero-point vibrational energy	1514846.5 (Joules/Mol)
	362.05700 (Kcal/Mol)
Zero-point correction=	0.576975 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.609196
Thermal correction to Enthalpy=	0.610141
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.515116
Sum of electronic and zero-point Energies=	-1589.501707
Sum of electronic and thermal Energies=	-1589.469485
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-1589.468541
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-1589.563566
E(RB3LYP/6-31G*) =	-1590.07868141
Imaginary frequency =	1196i
E (M06/6-31G**) =	-1588.54960409

### TS1E

Zero-point vibrational energy	1515213.1 (Joules/Mol)
	362.14461 (Kcal/Mol)
Zero-point correction=	0.577114 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.609419
Thermal correction to Enthalpy=	0.610363
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.514729
Sum of electronic and zero-point Energies=	-1589.533003
Sum of electronic and thermal Energies=	-1589.500698
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-1589.499754
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-1589.595388
E(RB3LYP/6-31G*) =	-1590.11011763
Imaginary frequency =	996i
E (M06/6-31G**) =	-1588.5791315



**IM1**

Zero-point vibrational energy	1527699.3 (Joules/Mol)
	365.12889 (Kcal/Mol)
Zero-point correction=	0.581870 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.614504
Thermal correction to Enthalpy=	0.615448
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.518676
Sum of electronic and zero-point Energies=	-1589.531830
Sum of electronic and thermal Energies=	-1589.499196
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-1589.498252
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-1589.595024
E(RB3LYP/6-31G*) =	-1590.11370015
E (M06/6-31G**) =	-1588.57507183

**IM2a**

Zero-point vibrational energy	1970506.8 (Joules/Mol)
	470.96243 (Kcal/Mol)
Zero-point correction=	0.750526 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.795757
Thermal correction to Enthalpy=	0.796701
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.670137
Sum of electronic and zero-point Energies=	-2142.949001
Sum of electronic and thermal Energies=	-2142.903771
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-2142.902827
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-2143.029391
E(RB3LYP/6-31G*) =	-2143.69952780
E (M06/6-31G**) =	-2141.66855638

**TS<sub>2a-3a</sub>**

Zero-point vibrational energy	1969621.4 (Joules/Mol)
	470.75081 (Kcal/Mol)
Zero-point correction=	0.750189 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.793871

Thermal correction to Enthalpy=	0.794816
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.674778
Sum of electronic and zero-point Energies=	-2142.934967
Sum of electronic and thermal Energies=	-2142.891285
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-2142.890341
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-2143.010379
E(RB3LYP/6-31G*) =	-2143.68515628
Imaginary frequency =	254i
E (M06/6-31G**) =	-2141.6631367

### IM3a

Zero-point vibrational energy	1970984.8 (Joules/Mol)
	471.07668 (Kcal/Mol)
Zero-point correction=	0.750708 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.794634
Thermal correction to Enthalpy=	0.795578
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.674328
Sum of electronic and zero-point Energies=	-2142.941107
Sum of electronic and thermal Energies=	-2142.897181
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-2142.896237
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-2143.017487
E(RB3LYP/6-31G*) =	-2143.69181501
E (M06/6-31G**) =	-2141.67244189

### IM2b

Zero-point vibrational energy	1970661.0 (Joules/Mol)
	470.99929 (Kcal/Mol)
Zero-point correction=	0.750585 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.795997
Thermal correction to Enthalpy=	0.796941
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.668875
Sum of electronic and zero-point Energies=	-2142.940171
Sum of electronic and thermal Energies=	-2142.894759

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2142.893815  
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2143.021881  
E(RB3LYP/6-31G\*) = -2143.69075641  
E (M06/6-31G\*\*) = -2141.66140811

#### TS<sub>2b-3b</sub>

Zero-point vibrational energy 1971588.0 (Joules/Mol)  
471.22085 (Kcal/Mol)  
Zero-point correction= 0.750938 (Hartree/Particle)  
Thermal correction to Energy= 0.794605  
Thermal correction to Enthalpy= 0.795549  
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.675245  
Sum of electronic and zero-point Energies= -2142.925400  
Sum of electronic and thermal Energies= -2142.881734  
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2142.880790  
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2143.001094  
E(RB3LYP/6-31G\*) = -2143.67633867  
Imaginary frequency = 237i  
E (M06/6-31G\*\*) = -2141.65637894

#### TM

Zero-point vibrational energy 1971496.4 (Joules/Mol)  
471.19895 (Kcal/Mol)  
Zero-point correction= 0.750903 (Hartree/Particle)  
Thermal correction to Energy= 0.795655  
Thermal correction to Enthalpy= 0.796599  
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.671188  
Sum of electronic and zero-point Energies= -2142.961416  
Sum of electronic and thermal Energies= -2142.916665  
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2142.915721  
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2143.041132  
E(RB3LYP/6-31G\*) = -2143.71231962  
E (M06/6-31G\*\*) = -2141.69037639

**IM2'**

Zero-point vibrational energy      1970900.5 (Joules/Mol)  
471.05652 (Kcal/Mol)  
Zero-point correction=              0.750676 (Hartree/Particle)  
Thermal correction to Energy=              0.796001  
Thermal correction to Enthalpy=              0.796945  
Thermal correction to Gibbs Free Energy=              0.669093  
Sum of electronic and zero-point Energies=              -2142.945796  
Sum of electronic and thermal Energies=              -2142.900472  
Sum of electronic and thermal Enthalpies=              -2142.899527  
Sum of electronic and thermal Free Energies=              -2143.027380  
E(RB3LYP/6-31G\*) =    -2143.69647211  
E (M06/6-31G\*\*) = -2141.66331827

**TS<sub>2'-3'</sub>**

Zero-point vibrational energy      1969915.3 (Joules/Mol)  
470.82106 (Kcal/Mol)  
Zero-point correction=              0.750301 (Hartree/Particle)  
Thermal correction to Energy=              0.794031  
Thermal correction to Enthalpy=              0.794975  
Thermal correction to Gibbs Free Energy=              0.673368  
Sum of electronic and zero-point Energies=              -2142.910968  
Sum of electronic and thermal Energies=              -2142.867239  
Sum of electronic and thermal Enthalpies=              -2142.866295  
Sum of electronic and thermal Free Energies=              -2142.987901  
E(RB3LYP/6-31G\*) =    -2143.66126929  
Imaginary frequency = 261i  
E (M06/6-31G\*\*) = -2141.63547796

**IM3'**

Zero-point vibrational energy      1969473.8 (Joules/Mol)  
470.71554 (Kcal/Mol)

Zero-point correction=	0.750133 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.794256
Thermal correction to Enthalpy=	0.795200
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.672209
Sum of electronic and zero-point Energies=	-2142.926855
Sum of electronic and thermal Energies=	-2142.882732
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-2142.881788
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-2143.004780
E(RB3LYP/6-31G*) =	-2143.67698829
E (M06/6-31G**) =	-2141.65453276

# **TM'**

Zero-point vibrational energy	1968096.2 (Joules/Mol)
	470.38629 (Kcal/Mol)
Zero-point correction=	0.749608 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.794894
Thermal correction to Enthalpy=	0.795838
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.667402
Sum of electronic and zero-point Energies=	-2142.955241
Sum of electronic and thermal Energies=	-2142.909955
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-2142.909011
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-2143.037448
E(RB3LYP/6-31G*) =	-2143.70484964
E (M06/6-31G**) =	-2141.68125611

## 参考文献

- 1) (a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615. (b) Deer, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *39*, 1615.
- 2) For recent books, see (a) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis* Wiley-VCH, Weinheim, 2005. (b) Shibasaki, M. *New Development of Organocatalyst*, CMC publisher, 2006. (c) *Enantioselective Organocatalysis*; Dalko, P. I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007. (d) *Organocatalysis*; Reetz, M. T., List, B., Jaroach, S., Weinmann, H., Eds.; Springer: Berlin, 2008. (e) List, B.; Maruoka, K. *Science of Synthesis Asymmetric Organocatalysis*, Thieme, **2012**. For selected recent reviews on organocatalysts, see: (f) List, B. (Eds.) *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413. (g) Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42. (h) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638. (i) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304. (j) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138. (k) Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167. (l) Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632. (m) Giacalone, F.; Gruttadauria, M.; Agrigento, P.; Noto, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406. (n) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 237. (o) Wende, R. C.; Schreiner, P. R. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1821. (p) Li, J.-L.; Liu, T.-Y.; Chen, Y.-C. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1491. (q) Marson, C. M. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7712.
- 3) For representative examples see (a) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *122*, 2395. (b) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243. (c) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519. (d) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356. (e) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1983. (f) Hayashi, T.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212. (g) Kawabata, T.; Muramatsu, W.; Nishino, T.; Shibata, T.; Schedel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12890. (h) Uraguchi, D.; Sakaki, S.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12392.
- 4) (a) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901. (b) Sigman, M. S.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279.
- 5) For reviews of (thio)urea catalysts, see: (a) Connon, S. J. *Chem.-Eur. J.* **2006**, *12*, 5418. (b) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713. (c) Connon, S. J. *Chem. Commun.* **2008**, 2499. (d) Zhang, Z.; Schreiner, P. R.; *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187. (e)

Takemoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, 58, 593.

6) For representative examples see (a) Schreiner, P. R.; Wittkopp, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 217. (b) Wittkopp, A.; Schreiner, P. R. *Chem. –Eur. J.* **2003**, 9, 407. (c) So, S. S.; Burkett, J. A.; Mattson, A. E. *Org. Lett.* **2011**, 13, 716. (d) Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6576. (e) Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1643–1648. (f) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10558. (g) Wang, J.; Li, H.; Yu, X.; Zu, Li.; Wang, W. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4293–4296. (h) Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1967. (i) Cao, C.-L.; Ye, M.-C.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2901. (j) Berkessel, A.; Roland, K.; Neudörfl, J. M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4195. (k) Marcelli, T.; van der Haas, R. N. S.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 929. (l) Liu, K.; Cui, H.-F.; Nie, J.; Dong, K.-Y.; Li, X.-J.; Ma, J.-A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 923. (m) Robak, M. T.; Trincado, M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15110. (n) Li, L.; Klauber, E. G.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12248. (o) Wang C.-J.; Dong, X.-Q.; Zhang, Z.-H.; Xue, Z.-Y.; Teng, H.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8606. (p) Probst, N.; Madarász, Á.; Valkonen, A.; Pápai, I.; Rissanen, K.; Neuvonen, A.; Pihko, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8495. (q) Jörres, M.; Schiffers, I.; Atodiresei, I.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4518.

7) For selected previous works of our laboratory, see (a) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672. (b) Okino, T.; Nakamura, S.; Furukawa, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2004**, 6, 625. (c) Hoashi, Y.; Okino, T.; Takemoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4032. (d) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xuenong, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 119. (e) Xu, X.; Yabuta, T.; Yuan, P.; Takemoto, Y. *Synlett*, **2006**, 137. (f) Inokuma, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9413. (g) Yamaoka, Y.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6686. (h) Yamaoka, Y.; Miyabe, H.; Yasui, Y.; Takemoto, Y. *Synthesis*, **2007**, 2571. (i) Inokuma, T.; Takasu, K.; Sakaeda, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2425.

8) For book and review see (a) Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 527. (b) Ishihara, K. In *Lewis Acids in Organic Synthesis*; Yamamoto, H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**; Vol. 1, pp 89–190. (c) Duggan, P.; Tyndall, E. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1325. (d) Ishihara, K.; Yamamoto, H. In *Modern Aldol Reactions*; Mahrwald, R., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004. (e) Ishihara, K. In *Boronic Acids*, 1st ed.; Hall, D. G., Ed.; Wiley-VCH:

Weinheim, **2005**; pp 377–409. (f) Payette, J. N.; Yamamoto, H. In *Boronic Acids*, 2nd ed.; Hall, D. G., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2011**; pp 551–590. (g) Dimitrijević, E.; Taylor, M. S. *ACS catal.* **2013**, *3*, 945.

9) For example see (a) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4196. (b) Wipf, P.; Wang, X.; *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 656. (c) Arnold, K.; Davies, B.; Giles, T. L.; Grosjean, C.; Smith, G. E.; Whiting, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 813. (d) Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8645. (e) Al-Zoubi, R.; Marion, O.; Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2876. (f) Arnold, K.; Batsanov, A. S.; Davies, B.; Whiting, A.; *Green Chem.* **2008**, *10*, 124. (g) Tommaso, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6840. (h) Coghlan, S. W.; Giles, R. L.; Howard, J. A. K.; Patrick, L. G. F.; Probert, M. R.; Smith, G. E.; Whiting, A. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4784. (i) Zheng, H. Hall, D. G.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *51*, 3561. (j) Sakakura, A.; Ohkubo, T.; Yamashita, R.; Akakura, M.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 892. (k) Arnold, K.; Batsanov, A. S.; Davies, B.; Grosjean, C.; Schuetz, T.; Whiting, A.; Zawatzky, K. *Chem. Commun.* **2008**, 3879. (l) Rao, G.; Philipp, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1505. (m) Hu, X. -D.; Fan, C. -A.; Zhang, F. -M.; Tu, Y.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1702. (n) Debache, A.; Boumoud, B.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5697. (o) Zheng, H.; McDonald, R.; Hall, D. G.; *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5454. (p) Li, M.; Yang, T.; Dixon, D. J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2191. (q) McCubbin, J. A.; Hosseini, H.; Krokhin, O. V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 959. (r) McCubbin, J. A.; Krokhin, O. V.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2447. (s) Coghlan, S. W.; Giles, R. L.; Howard, J. A. K.; Patrick, L. G. F.; Probert, M. R.; Smith, G. E.; Whiting, A. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1305. (t) Collins, S. Sorey, B. E.; Hargrove, A. E.; Shabbir, S. H.; Lynch V. M.; Anslyn, E. V. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4055. (u) Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Synlett* **2004**, 1355. (v) Yamashita, R. Sakakura, A.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3654. (w) Tale, R. H.; Patil, K. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9715–9716. (x) Tale, R. H.; Patil, K. M.; Dapurkar, S. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3427–3428.

10) Marcelli, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6840.

11) (a) List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. *J. Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423. (b) Enders, D.; Seki, A. *Synlett* **2002**, 26. (c) Beyancort, J. M. Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737. (d) Ishii, T.; Fujioka, S.; Sekiguchi, Y.; Kotsuki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9558. (e) Cobb, A. J. A.; Longbottom, D. A.; Shaw, D. M. Ley, S. V. *Chem. Commun.* **2004**, 1808. (f) Hayashi, Y.; Gotoh,



- H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212. (g) Clarke, M. L. Fuentes, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 930. (h) Quintard, A.; Bournaud, C.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7504. (i) Tan, B.; Zeng, X.; Lu, Y.; Chua, P. J.; Zhong, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1927. (j) Xiong, Y.; Wen, Y.; Wang, F.; Gao, B.; Liu, X.; Huang, X.; Feng, X. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2156.
- 12) Cao, Y.-J.; Lu, H.-H.; Lai, Y.-Y.; Lu, L.-Q.; Xiao, W. G. *Synthesis* **2006**, 3795.
- 13) Carley, A. P.; Dixon, S.; Kilburn, J. D. *Synthesis* **2009**, 2509.
- 14) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
- 15) Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 613.
- 16) (a) Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998. (b) Rasmussen, L. K.; Boren, B. C.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5337. (c) Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Xhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923.
- 17) Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Pápai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151.
- 18) For selected theoretical work on bifunctional thiourea organocatalysis, see: (a) Zhu, Y.; Drueckhammer, D. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7755. (b) Yalalov, D. A.; Tsogoeva, S. B.; Schmatz, S. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 826. (c) Zhu, R.; Zhang, D.; Wu, J.; Liu, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1611. (d) Hammar, P.; Marcelli, T.; Hiemstra, H.; Himo, F. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2537. (e) Zuend, S. J.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15872. (f) Chen, D.; Lu, N.; Zhang, G.; Mi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1365. (g) Simón, L.; Goodman, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 483. (h) Xu, H.; Zuend, S. J.; Woll, M. G.; Tao, Y.; Jacobsen, E. N. *Science* **2010**, *327*, 986. (i) Tan, B.; Lu, Y. P.; Zeng, X.; Chua, P. J.; Zhong, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2682. (j) Manzano, R.; Andrés, J. M.; Álvarez, R.; Muruzábal, M. D.; de Lera, Á. R.; Pedrosa, R. *Chem.–Eur. J.* **2011**, *17*, 5931. (k) Li, X.; Xue, X.-S.; Liu, C.; Wang, B.; Tan, B.-X.; Jin, J.-L.; Zhang, Y.-Y.; Dong, N.; Cheng, J.-P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 413. (l) Shubina, T. E.; Freund, M.; Schenker, S.; Clark, T.; Tsogoeva, S. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1485. (m) Zhu, J.-L.; Zhang, Y.; Liu, C.; Zheng, A.-M.; Wang, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9813. (n) Sengupta, A.; Sunoj, R. B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10525.
- 19) (a) Kemp, D. S.; Li, Z. Q. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4175. (b) Kemp, D. S.; Li, Z. Q. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4179.
- 20) (a) Yang, X. W.; Yuan, L. H.; Yamamoto, K.; Brown, A. L.; Feng, W.; Furukawa, M.; Zeng,

X. C.; Gong, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3148. (b) Cary, J. M.; Moore, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4663. (c) Yang, X. W.; Brown, A. L.; Furukawa, M.; Li, S. J.; Gardinier, W. E.; Bukowski, E. J.; Bright, F. V.; Zheng, C.; Zeng, X. C.; Gong, B. *Chem. Commun.* **2003**, 56. (d) Hu, W.; Zhu, N. B.; Tang, W.; Zhao, D. H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2669. (e) Wyrembak, P. N.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4566. (f) Jo, J.; Lee, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16283. (g) Jones, I. M.; Hamilton, A. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3651. (h) Jones, I. M.; Hamilton, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4597. (i) Jones, I. M.; Lingard, H.; Hamilton, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12569.

21) For selected recent reports on alkyne distortion, see: (a) Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 2779. (b) Fischer, F. R.; Nuckolls, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7257.

22) Gaussian 09, Revision B.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

23) (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648. (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785. (c) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623.

24) Rokob, T.A.; Hamza, A.; Pápai, I. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4279

25) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215.

26)(a) Komnenos T. *Liebigs Ann. Chem.* **1883**, *218*, 145. b) Michael A. *J. Prakt. Chem. / Chem.-Ztg.* **1887**, *35*, 349.

27) For review see (a) Perlmutter, P. *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*;

Pergamon Press: Oxford, 1992. (b) Krause, N.; Hoffmann-Roder, A. *Synthesis* **2001**, 171. (c) Sibi, M. P.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033. (d) Kanai, M.; Shibasaki, M. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 2000; pp 569. (e) Berner, O. M.; Tedeschi, L.; Enders, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877. (f) Christoffers, J.; Baro, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1688 (g) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580. (h) Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933. (i) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701 (j) Sulzer-Mosse, S.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2007**, 3123. (k) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Najera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299. (l) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Gomez-Bengoa, E.; Negel, Y.; Najera, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2328. (m) Enders, D.; Wang, C.; Liebich, J. X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11058. (n) Janecki, T.; Kedzia, J.; Wasek, T. *Synthesis* **2009**, 1227. (o) Jautze, S.; Peters, R. *Synthesis* **2010**, 365. (p) Takemoto, Y. Stadler, M. In *Comprehensive Chirality* vol. 6: Carreira, E. M.; Yamamoto, H., Ed.; Elsevier: Amsterdam; **2012**, pp. 37-68.

28) For review of Aza-Michael reaction see (a) Krishna, P. R.; Sreeshailam, A.; Srinivas, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9657. (b) Enders, D.; Wang, C.; Liebich, J. X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11058. (c) Wang, J.; Li, P.; Choy, P. Y.; Chan, A. S. C.; Kwong, F. Y. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 917.

29) For review of Oxa-Michael reaction see (a) Nising, C.F.; Bräse, S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1218. (b) Hintermann, L. *Top. Organomet. Chem.* **2010**, *31*, 123. (c) Nising, C.F.; Bräse, S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 988.

30) Evans, D. A.; Rovis, T.; Kozlowski, M. C. Downey, C. W.; Tedrow, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9134.

31) Didier, D.; Meddour, A. Bezzenine-Lafollée, D.; Collin, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2678.

32) Brandau, A.; Landa, A.; Franzén, J.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4305.

33) Wang, J.; Li, H.; Zu, L.; Wang W. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1391.

34) For recent work by organocatalyst (a) Maltsev, O. V.; Kucherenko, A. S.; Zlotin, S. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5134. (b) Maltsev O. V.; Kucherenko, A. S.; Beletskaya, E. P.; Tartakovsky, V. A.; Zlotin, S. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2927. (c) Amico, L. D.; Albrecht, L.; Naicker, T.; Poulsen, P. H.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *1*. (d) Hayashi, Y.; Okamura, D.; Umemiya, S.; Uchimaru, T. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 959.

- 35) For recent work by metal catalyst (a) Blay, G.; Incerti, C.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1696. (b) Shibata, N.; Yoshimura, M.; Yamada, H.; Arakawa, R.; Sakaguchi, S. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4079. (c) Endo, K.; Hamada, D.; Yakeishi, S.; Ogawa, M.; Shibata, T. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2342. For recent work by organocatalyst (d) Yang, W.; Jia, Y.; Du, D.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 332. (e) Zhang, G.; Wang, Y.; Zhang, W.; Xu, X.; Zhong, A.; Xu, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2142. (f) Kawai, H.; Kitayama, T.; Tokunaga, E.; Matsumoto, T.; Sato, H.; Shiro, M.; Shibata, N. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4067. (g) Huang, H.; Jin, Z.; Zhu, K.; Liang, X.; Ye, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3232.
- 36) For recent work by metal catalyst (a) Cottet, P.; Müller, D.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2013**, 15, 828. (b) Han, F.; Chen, J.; Zhang, X.; Liu, J.; Cun, L.; Zhu, J.; Deng, J.; Liao, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 830. (c) Shepherd, N. E.; Tanabe, H.; Xu, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3666–7. For recent work by organocatalyst (d) Wen, L.; Yin, L.; Shen, Q.; Lu, L. *ACS Catal.* **2013**, 3, 502.
- 37) For recent work by metal catalyst (a) Trost, B. M.; Hitce, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 4572. (b) Morigaki, A.; Tanaka, T.; Miyabe, T.; Ishihara, T.; Konno, T. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 586. For recent work by organocatalyst (c) Xu, K.; Zhang, S.; Hu, Y.; Zha, Z.; Wang, Z. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 3573. (d) Xia, A.-B.; Wu, C.; Xu, D.-Q.; Wang, Y.-F.; Du, X.-H.; Li, Z.-B.; Xu, Z.-Y. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1254.. (e) Li, Z.-B.; Luo, S.-P.; Guo, Y.; Xia, A.-B.; Xu, D.-Q. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2505.
- 38) For recent work by metal catalyst (a) Han, F.; Chen, J.; Zhang, X.; Liu, J.; Cun, L.; Zhu, J.; Deng, J.; Liao, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 830. For recent work by organocatalyst (b) Wang, X.-F.; Hua, Q.-L.; Cheng, Y.; An, X.-L.; Yang, Q.-Q.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8379. (c) Kim, H.; Byeon, S. R.; Leed, M. G. D.; Hong, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2468. (d) Nodes, W. J.; Nutt, D. R.; Chippindale, A. M.; Cobb, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 16016.
- 39) For recent work by metal catalyst (a) Wang, F.; Yang, H.; Fu, H.; Pei, Z. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 517. For recent work by organocatalyst (b) Vakulya, B.; Varga, S.; Soós, T. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3475.
- 40) For examples of asymmetric intramolecular Aza-Michael reaction (a) Fustero, S.; Moscardo, J.; Jimenez, D.; Perez-Carrion, M. D.; Sanchez-Rosello, M.; del Pozo, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 9868. (b) Carlson, E. C.; Rathbone, L. K.; Yang, H.; Collett, N. D.; Carter, R. G. *J. Org. Chem.*

**2008**, *73*, 5155. (c) Fustero, S.; del Pozo, C.; Mulet, C.; Lazaro, R.; Sanchez-Rosello, M. *Chem.Eur. J.* **2011**, *17*, 14267. (d) Miyaji, R.; Asano, K.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3658.

41) For examples of asymmetric intramolecular Oxa-Michael reaction (a) Saito, N.; Ryoda, A.; Nakanishi, W.; Kumamoto, T.; Ishikawa, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 2759–2766. (b) Li, D. R.; Murugan, A.; Falck, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 46. (c) Gu, Q.; Rong, Z.-Q.; Zheng, C. You, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4056. (d) Asano, K.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16711. (e) Wu, W.; Li, X.; Huang, H.; Yuan, X.; Lu, J.; Zhu, K.; Ye, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1743. (f) Kobayashi, Y.; Taniguchi, Y.; Hayama, N.; Inokuma, T.; Takemoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11114.

第2章 第1節

- 1) Synthesis and Properties of Chiral Thioureas Bearing an Additional Function at a Remote Position Tethered by a 1,5-Disubstituted Triazole.  
K. Takasu, T. Azuma, I. Enkhtaivan, Y. Takemoto  
*Molecules*, **2010**, *15*, 8327-8348.
- 2) Synthesis of Trifunctional Thioureas Bearing 1,5-Disubstituted Triazole Tether by Ru-catalyzed Huisgen cycloaddition.  
K. Takasu, T. Azuma, Y. Takemoto,  
*Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2737-2740.

第2章 第2節

- 3) Synthesis and Characterization of Binary-Complex Models of Ureas and 1,3-Dicarbonyl Compounds: Deeper Insight into Reaction Mechanism from Their Snap-Shot Structure Analysis  
T. Azuma, Y. Kobayashi, K. Sakata, T. Sasamori, N. Tokitoh, Y. Takemoto  
*J. Org. Chem.* As soon as publishable.

第3章

- 4) Direct Intramolecular Michael Addition of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carboxylic Acids Catalyzed by Aminoboronic Acids  
T. Azuma, A. Murata, Y. Kobayashi, T. Inokuma, Y. Takemoto  
投稿予定

その他

- 5) Formal (3+3) Cycloaddition of Silyl Enol Ethers Catalyzed by Trifric Imide: Domino Michael Addition-Claisen Condensation Accompanied with Isomerization of Silyl Enol Ethers.  
T. Azuma, Y. Takemoto, K. Takasu  
*Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 1190-1193.